

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis comparativo entre el abordaje abierto y el  
laparoscópico en la cistectomía en los pacientes con cáncer  
de vejiga**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**David Subirá Ríos**

DIRECTORES

**Felipe Bernardo Herranz Amo**  
**Carlos Hernández Fernández**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL ABORDAJE  
ABIERTO Y EL LAPAROSCÓPICO EN LA CISTECTOMÍA  
EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**D. DAVID SUBIRÁ RÍOS**

Directores

Dr. D. Felipe Herranz Amo y Dr. D. Carlos Hernández  
Fernández



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

## **FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



# **ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL ABORDAJE ABIERTO Y EL LAPAROSCÓPICO EN LA CISTECTOMÍA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA**

TESIS DOCTORAL

**D. DAVID SUBIRÁ RÍOS**

Directores

Dr. D. Felipe Herranz Amo y Dr. D. Carlos Hernández Fernández

Madrid, 2020



**Facultad de Medicina**

**Programa de Doctorado en  
Investigación Médico-Quirúrgica**

**Departamento de Cirugía**



**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL ABORDAJE  
ABIERTO Y EL LAPAROSCÓPICO EN LA CISTECTOMÍA  
EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA**

**D. DAVID SUBIRÁ RÍOS**

**DOCTORANDO**

**Directores**

**Dr. D. Felipe Herranz Amo y Dr. D. Carlos Hernández Fernández**

A mis padres, por su desinteresado amor y generosa educación.

A Marta, mi apoyo, y mis hijos Rui y Gara, por hacerme feliz.

A mis hermanos, por su permanente presencia.

A mis tíos, por descubrirme el Arte.

A D. José, mi yayo, por enseñarme a ser Médico.

*Donde quiera que se ama el Arte de la Medicina se ama también a la  
humanidad.*

Platón.





## **AGRADECIMIENTOS:**

A todos los que me han enseñado el oficio de la Urología.

Al Dr. Felipe Herranz, aliento de esta Tesis, sin él no hubiera sido posible.

Al Dr. Carlos Hernández, por despertar y desarrollar en mí el interés de la cirugía laparoscópica.

A(l) Gregorio Marañón, por hacer de su enseñanza mi modelo vital:

*“Vivir no es solo existir, sino existir y crear, saber gozar y sufrir y no dormir sin soñar. Descansar es empezar a morir”.*



<b>ABREVIATURAS</b>	
<b>ANOVA</b>	Análisis de la Varianza
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>AUA</b>	American Association of Urology
<b>BCG</b>	Bacilo de Clamette Guerin
<b>CIS</b>	Carcinoma In Situ
<b>CMV</b>	Cisplatino, Metotrexato y Vinblastina
<b>CO2</b>	Dióxido de Carbono
<b>CORAL</b>	Cystectomy Open Robotic and Laparoscopic
<b>CR</b>	Cistectomía Radical
<b>CRA</b>	Cistectomía Radical Abierta
<b>CRL</b>	Cistectomía Radical Laparoscópica
<b>CRL-C</b>	Cistectomía Radical Laparoscópica – Período de Consolidación
<b>CRL-D</b>	Cistectomía Radical Laparoscópica – Período de Desarrollo
<b>CRL-I</b>	Cistectomía Radical Laparoscópica – Período de Implantación
<b>CRR</b>	Cistectomía Radical Robótica
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ERAS</b>	Enhanced Recovery After Surgery
<b>EUCAN</b>	European Cancer Observatory
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>IQR</b>	Rango Intercuartílico
<b>ITU</b>	Infección del Tracto Urinario
<b>LA</b>	Linfadenectomía Ampliada / Extendida
<b>LE</b>	Linfadenectomía Extendida
<b>LL</b>	Linfadenectomía Limitada

<b>LND</b>	Linfadenectomía
<b>MIBC</b>	Muscle Invasive Bladder Cancer
<b>MIR</b>	Médico Interno Residente
<b>MQ+</b>	Márgenes Quirúrgicos Positivos
<b>MVAC</b>	Metotrexato, Vinblastina, Adriamicina y Cisplatino
<b>NMIBC</b>	Non Muscle Invasive Bladder Cancer
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PET-FDG</b>	Tomografía por Emisión de Positrones con fluorodesoxiglucosa
<b>PRO-RAC</b>	Programa de Recuperación Acelerada en Cistectomía Radical
<b>PUNLMP</b>	Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>QTAdy</b>	Quimioterapia Adyuvante
<b>RAZOR</b>	Randomized Open vs Robotic Cystectomy
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>RR</b>	Riesgo Relativo
<b>RTU</b>	Resección Transuretral
<b>SCE</b>	Supervivencia Cáncer Específica
<b>SG</b>	Supervivencia Global
<b>TAC</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>TNM</b>	Tumor Nódulo Metástasis
<b>TVMI</b>	Tumor Vesical Músculo Infiltrante
<b>TVNMI</b>	Tumor Vesical No Músculo Infiltrante
<b>UBC</b>	Urotelial Blader Carcinoma
<b>UICC</b>	Unión Internacional Contre le Cancer

<b>ÍNDICE</b>	
<b>RESUMEN</b>	Pág. 1
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	Pág. 11
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA</b>	Pág. 12
<b>1.1.1 INCIDENCIA-PREVALENCIA-MORTALIDAD</b>	Pág. 12
<b>1.1.2 FACTORES DE RIESGO</b>	Pág. 17
<b>1.1.2.1. Factores de riesgo con evidencia de asociación al cáncer vesical</b>	Pág. 18
<b>1.1.2.2. Factores identificados pero sin evidencia definitiva</b>	Pág. 22
<b>1.1.2.3. Factores de riesgo asociado a la historia natural del cáncer vejiga</b>	Pág. 26
<b>1.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>	Pág. 27
<b>1.2.1 Clasificación.</b>	Pág. 27
<b>1.2.2 Variantes histológicas del carcinoma urotelial.</b>	Pág. 29
<b>1.3. EVALUACIÓN CLÍNICA- DIAGNÓSTICA</b>	Pág. 30
<b>1.3.1. Presentación clínica, detección y diagnóstico.</b>	Pág. 30
<b>1.3.2. Cribado-Screening</b>	Pág. 31
<b>1.3.3. Evaluación diagnóstica</b>	Pág. 31
<b>1.4. CISTECTOMÍA RADICAL</b>	Pág. 32
<b>1.4.1 Indicaciones-evaluación preoperatoria.</b>	Pág. 32
<b>1.4.2. Linfadenectomía (LND)</b>	Pág. 34
<b>1.4.3 Tratamiento sistémico: Quimioterapia</b>	Pág. 35

<b>1.4.4. Técnica quirúrgica.</b>	<b>Pág. 36</b>
<b>1.4.4.1. Cistectomía Radical Abierta</b>	<b>Pág. 36</b>
<b>1.4.4.2. Cistectomía Mínimamente Invasiva: CRL, CRR.</b>	<b>Pág. 36</b>
<b>1.4.4.3. Abordaje laparoscópico: papel del neumoperitoneo en resultados oncológicos</b>	<b>Pág. 38</b>
<b>1.4.5. Resultados clínicos de la cistectomía radical: morbilidad , factores pronósticos y resultados oncológicos</b>	<b>Pág. 40</b>
<b>1.4.5.1 Morbimortalidad de la Cistectomía radical</b>	<b>Pág. 40</b>
<b>1.4.5.2 Resultados oncológicos. Factores pronósticos. Seguimiento.</b>	<b>Pág. 43</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b>	<b>Pág. 49</b>
<b>2.1. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>Pág. 50</b>
<b>2.2. HIPÓTESIS</b>	<b>Pág. 52</b>
<b>2.3. OBJETIVOS</b>	<b>Pág. 53</b>
<b>3 - MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>Pág. 55</b>
<b>3.1 – Periodo de estudio</b>	<b>Pág. 56</b>
<b>3.2 – Obtención de los datos.</b>	<b>Pág. 56</b>
<b>3.3 – Población del estudio.</b>	<b>Pág. 56</b>
<b>3.4 – Indicaciones para la cistectomía.</b>	<b>Pág. 56</b>
<b>3.5 – Técnica de la cistectomía.</b>	<b>Pág. 57</b>
<b>3.6 – Estudio anatomopatológico y clasificación,.</b>	<b>Pág. 59</b>

<b>3.7 – Tratamiento adyuvante.</b>	Pág. 59
<b>3.8. Seguimiento.</b>	Pág. 59
<b>3.9. Descripción de las variables estudiadas.</b>	Pág. 60
<b>3.10. Confidencialidad de los datos.</b>	Pág. 64
<b>3.11 – Análisis estadístico.</b>	Pág. 64
<b>4. RESULTADOS</b>	Pág. 67
<b>4.1 – ANÁLISIS DE LA SERIE.</b>	Pág. 68
<b>4.1.1 – Variables demográficas:</b>	Pág. 68
<b>4.1.2 – Tratamientos oncológicos recibidos por otros tumores:</b>	Pág. 69
<b>4.1.3 – Estadificación clínica.</b>	Pág. 69
<b>4.1.4 – Tratamiento quirúrgico realizado.</b>	Pág. 71
<b>4.1.5 – Estadificación patológica.</b>	Pág. 73
<b>4.1.6 – Evolución postoperatoria.</b>	Pág. 75
<b>4.1.7 – Seguimiento.</b>	Pág. 76
<b>4.2 – ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD ENTRE AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.</b>	Pág. 78
<b>4.3 - ANÁLISIS DE LA DURACIÓN DE LA CISTECTOMÍA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE.</b>	Pág. 81
<b>4.4 - ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.</b>	Pág. 87
<b>4.5 - ANÁLISIS DE LA NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.</b>	Pág. 93
<b>4.5.1 – Transfusión intraoperatoria de hemoderivados.</b>	Pág. 93
<b>4.5.2 – Transfusión postoperatoria de hemoderivados.</b>	Pág. 95

<b>4.6 - ANÁLISIS DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.</b>	<b>Pág. 97</b>
<b>4.7 - ANÁLISIS DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS DE RESECCIÓN.</b>	<b>Pág. 101</b>
<b>4.8 - ANÁLISIS DEL PATRÓN DE RECURRENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE.</b>	<b>Pág. 103</b>
<b>4.9 - ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.</b>	<b>Pág. 108</b>
4.9.1 – Análisis de la supervivencia global.	Pág. 108
4.9.2 – Análisis de la supervivencia cáncer específica.	Pág. 113
4.9.3 – Análisis de la supervivencia cáncer específica según la vía de acceso a la cistectomía y el estadio patológico.	Pág. 117
4.9.3.1 – Análisis de la supervivencia cáncer específica en pT0-2pN0.	Pág. 117
4.9.3.2 – Análisis de la supervivencia cáncer específica en pT3-4pN0.	Pág. 120
4.9.3.3 – Análisis de la supervivencia cáncer específica en pN+.	Pág. 122
4.9.3.4 – Análisis de la supervivencia cáncer específica en pNx.	Pág. 124
<b>4.10. ANÁLISIS DE LA SERIE DE CISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA.</b>	<b>Pág. 125</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>Pág. 143</b>
<b>5.1 - DURACIÓN DE LA CISTECTOMÍA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE.</b>	<b>Pág. 144</b>
<b>5.2 - COMPLICACIONES SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.</b>	<b>Pág. 146</b>
<b>5.3 NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA</b>	<b>Pág. 150</b>



<b>CISTECTOMÍA.</b>	
<b>5.4 - ESTANCIA HOSPITALARIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.</b>	<b>Pág. 151</b>
<b>5.5 - MÁRGENES QUIRÚRGICOS DE RESECCIÓN SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.</b>	<b>Pág. 153</b>
<b>5.6 - PATRÓN DE RECURRENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.</b>	<b>Pág. 154</b>
<b>5.7 – SUPERVIVENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.</b>	<b>Pág. 157</b>
<b>5.8. EVALUACIÓN DE LA SERIE DE CISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA.</b>	<b>Pág. 160</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>Pág. 167</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>Pág. 171</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

Nº Tabla	Leyenda	Página
I	Clasificación TNM del cáncer de vejiga (2018).	28
II	Distribución por patología previa	68
III	Distribución del índice de Charlson	68
IV	Distribución según la clasificación ASA	69
V	Estirpe histológica post-RTU	69
VI	Estadificación local después de la RTU	70
VII	Comparación entre el estadio clínico local (cT), ganglionar (cN) y a distancia (cM).	70
VIII	Distribución del tipo de abordaje a la cistectomía por años.	71
IX	Estadificación local patológica después de la cistectomía (pT)	74
X	Relación entre el estadio local clínico (cT) y el patológico (pT)	74
XI	Relación del estadio pT con el estadio pN	75
XII	Complicaciones según Clavien-Dindo	75
XIII	Complicaciones más frecuentes	76
XIV	Complicaciones durante el seguimiento	77
XV	Situación al final del seguimiento	77
XVI	Diferencias entre ambos grupos de estudio: Variables post-RTU	78
XVII	Diferencias entre ambos grupos de estudio: Variables post-Cistectomía	80
XVIII	Comparación de la duración de la cistectomía según el abordaje en los distintos periodos del estudio	83
XIX	Análisis univariable de las variables que pueden influir en el tiempo quirúrgico	83
XX	Análisis multivariable(regresión lineal múltiple) para la duración de la cistectomía.	84
XXI	Análisis multivariable(regresión lineal múltiple) para la	85

	duración de la cistectomía, entre los grupos 2003-2005 y 2006-2009.	
XXII	Análisis multivariable(regresión lineal múltiple) para la duración de la cistectomía, entre los grupos 2003-2005 y 2010-2014.	85
XXIII	Análisis multivariable(regresión lineal múltiple) para la duración de la cistectomía, entre los grupos 2003-2005 y 2015-2016.	86
XXIV	Comparación de las complicaciones según Clavien-Dindo según el abordaje a la cistectomía	87
XXV	Complicaciones más frecuentes según el tipo de abordaje	88
XXVI	Análisis univariable de la existencia de complicaciones totales	89
XXVII	Análisis multivariable para las complicaciones totales.	90
XXVIII	Análisis multivariable para la complicaciones graves(Clavien $\geq$ III)	91
XXIX	Análisis multivariable para la mortalidad postoperatoria(Clavien V)	92
XXX	Análisis univariable para la transfusión intraoperatoria.	93
XXXI	Análisis multivariable para la transfusión intraoperatoria.	94
XXXII	Análisis univariable para la transfusión postoperatoria.	95
XXXIII	Análisis multivariable para la transfusión postoperatoria.	96
XXXIV	Análisis univariable de las variables que pueden influir en la estancia hospitalaria	98
XXXV	Análisis multivariable sobre la estancia hospitalaria.	100
XXXVI	Análisis univariable para la márgenes quirúrgicos (+)	101
XXXVII	Análisis multivariable para la márgenes quirúrgicos	102

(+)		
XXXVIII	Situación de las recidivas tumorales	103
XXXIX	Situación de las recidivas tumorales	104
XL	Análisis univariable para la recurrencia	105
XLI	Análisis multivariable para la recurrencia	106
XLII	Supervivencia global (SG) por años de la serie	109
XLIII	Supervivencia global (SG) por años según la vía de abordaje a la cistectomía	110
XLIV	Análisis univariante para la supervivencia global	111
XLV	Análisis multivariante para la supervivencia global	112
XLVI	Supervivencia cáncer específica (SCE) por años de la serie	113
XLVII	Supervivencia cáncer específica (SCE) por años según la vía de abordaje a la cistectomía	115
XLVIII	Análisis univariante para la supervivencia cáncer específica	115
XLIX	Análisis multivariante para la supervivencia cáncer específica	116
L	Relación entre pTpN y vía de acceso a la cistectomía	117
LI	Análisis univariante para la SCE en pT0-2pN0	119
LII	Análisis multivariable para la SCE en pT0-2pN0	120
LIII	Análisis univariante para la SCE en pT3-4pN0	122
LIV	Análisis univariante para la SCE en pT3-4pN0	124
LV	Características basales de los pacientes con acceso laparoscópico	129
LVI	Variables intraoperatorias, patológicas y complicaciones postoperatorias de los pacientes con acceso laparoscópico	133
LVII	Comparación del grupo control CRA(2003-2005) con el resto de los grupos de cistectomía laparoscópica.	134



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Nº Gráfico	Leyenda	Página
1	Causas principales de muerte. Fuente OMS 2016	12
2	Distribución geográfica de tasas mortalidad por cáncer. Globocan 2018.	13
3	Tumores más prevalente en mundo occidental. Fuente OMS. Global Cancer Observatory 2018.	14
4	Incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo. Fuente International Agency for Research on Cancer. OMS 2018.	15
5	Estimación de cáncer en España para el año 2025. Fuente: Globocan 2012.	17
6	Evolución del abordaje (abierto – laparoscópico) a la cistectomía según los años de la serie en porcentajes.	72
7	Distribución de la derivación urinaria.	73
8	Evolución en el tiempo de la mediana del tiempo de duración de la cistectomía de la serie.	81
9	Evolución en el tiempo de la mediana del tiempo de duración de la cistectomía según la vía de abordaje. En el año 2013 solo se realizó una cistectomía abierta	82
10	Evolución temporal de la mediana de la estancia hospitalaria. En rojo la línea de tendencia.	97
11	Evolución temporal de la mediana de la estancia hospitalaria según el tipo de abordaje a la cistectomía.	98
12	Estimación de la supervivencia libre de recidiva en función del acceso quirúrgico a la cistectomía.	104
13	Supervivencia global de la serie (Kaplan-Meier	108
14	Supervivencia global de la serie según la vía de abordaje a la cistectomía.	109

15	Supervivencia cáncer específica de la serie (Kaplan-Meier).	113
16	Supervivencia cáncer específica según la vía de abordaje de la cistectomía.	114
17	Supervivencia cáncer específica en los pacientes pT0-2pN0 en función de la vía de acceso a la cistectomía.	118
18	Supervivencia cáncer específica en los pacientes pT3-4pN0 en función de la vía de acceso a la cistectomía.	121
19	Supervivencia cáncer específica en los pacientes pN+ en función de la vía de acceso a la cistectomía.	123
20	Evolución del tiempo de duración en minutos de los pacientes con acceso abierto en el periodo 2003-05 y los pacientes con acceso laparoscópico en los siguientes periodos.	125
21	Evolución en el tiempo de la duración de la cistectomía (mediana).	137
22	Evolución de las necesidades de transfusión en el tiempo.	138
23	Evolución de las complicaciones en el tiempo	139
24	Evolución de la infección de la herida quirúrgica y de la evisceración en el tiempo.	140
25	Evolución de la estancia hospitalaria (mediana) en el tiempo.	141
26	Evolución de las transfusiones, complicaciones y estado de los márgenes quirúrgicos (porcentaje) en el tiempo.	142



## **ARTÍCULOS DEL AUTOR RELACIONADOS CON ESTA TESIS DOCTORAL:**

- **PUBLICADOS:**

1. **INFLUENCIA DEL ACCESO LAPAROSCÓPICO EN LA MORTALIDAD CÁNCER ESPECÍFICA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA EN UN ESTADIO pT3-4 TRATADOS CON CISTECTOMÍA.** Subirá Ríos D, Herranz Amo F, Moralejo Gárate M, Caño Velasco J, Renedo Villar T, Babas Bernardos G, Bueno Chomón G, Rodríguez Fernández E, Hernández Fernández C. Actas Urol Esp.43:71-76. 2019.
2. **INFLUENCIA DEL ACCESO LAPAROSCÓPICO EN LA MORTALIDAD CÁNCER-ESPECÍFICA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA EN UN ESTADIO pT0-2pN0R0 TRATADOS CON CISTECTOMÍA RADICAL.** Subirá Ríos D, Herranz Amo F, Renedo Villar T, Moralejo Gárate M, del Pozo Jiménez G, Bueno Chomón G, Rodríguez Fernández E, Moncada ribarren I, Hernández Fernández C. Actas Urol Esp. 43:241-247. 2019.
3. **COMPLICACIONES POSQUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA TRATADOS CON CISTECTOMÍA: DIFERENCIAS ENTRE EL ABORDAJE ABIERTO Y LAPAROSCÓPICO.** Subirá Ríos D, Herranz Amo F, Moralejo Gárate M, Caño Velasco J, Renedo Villar T, Barbas Bernardos G, Bueno Chomón G, Rodríguez Fernández E, Hernández Fernández C. Actas Urol Esp. 43:305-313. 2019.
4. **EVALUACIÓN DEL ABORDAJE LAPAROSCÓPICO EN LA CISTECTOMÍA RADICAL DESDE LA IMPLANTACIÓN HASTA SU CONSOLIDACIÓN: VALIDACIÓN INTERNA.** Subirá Ríos D, Herranz Amo F, Moralejo Gárate M, Caño Velasco J, Bueno Chomón G, Rodríguez Fernández E, Barbas Bernardos G, Hernández Fernández C. Actas Urol Esp. 44:62-70. 2020.



## **RESUMEN:**

### **INTRODUCCIÓN**

A pesar de los avances técnicos y de las mejoras en el manejo perioperatorio del paciente sometido a cistectomía radical, ésta sigue siendo una cirugía con alta morbilidad y mortalidad. La implementación del abordaje laparoscópico en esta cirugía no se ha generalizado entre los urólogos como ha sucedido en otras patologías oncológicas. Entre las causas que lo explican están la dificultad técnica que limita su reproductividad y las dudas en el adecuado control oncológico por el riesgo de diseminación tumoral durante el abordaje laparoscópico.

Actualmente no hay aún evidencia de un claro beneficio del abordaje laparoscópico (CRL) frente al todavía considerado como estándar: la cirugía abierta (CRA).

### **OBJETIVO**

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia del abordaje laparoscópico frente a la cirugía abierta mediante el análisis de morbilidad y resultados oncológicos: supervivencia global y cáncer específica, márgenes quirúrgicos y recurrencia. Además, analizamos nuestra experiencia en la cistectomía laparoscópica.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Analizamos retrospectivamente dos cohortes de pacientes según la vía de abordaje en la cistectomía radical desde el año 2003 a 2016: CRA n=197(50,1%) y CRL n=196(49,9%). Ambas series son homogéneas salvo en un mayor estadiaje clínico ganglionar(cN+,p=0,02) y en el análisis patológico(pTpN) un mayor número de ganglios resecados en la linfadenectomía(LFD) (p=0,0001) en la CRL frente a CRA.

Comparamos variables demográficas, clínicas del paciente y del tumor, variables quirúrgicas y complicaciones postcirugía según clasificación Clavien-Dindo. Analizamos la anatomía patológica, el seguimiento y resultados oncológicos.

Como estudios estadísticos hemos realizado un análisis descriptivo de las variables cuantitativas (mediana y rango intercuartílico - IQR) mediante el test de Anova y para las variables cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes), el test de Chi cuadrado. Utilizamos una regresión lineal múltiple para la evaluación del tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria. El análisis de supervivencia se llevo a cabo mediante el test de Kaplan-Meir. Se ha realizado un análisis univariante y multivariante en la evaluación de las complicaciones (regresión logística) y la supervivencia cáncer específica(SCE) según la vía de abordaje(regresión de Cox).

## **RESULTADOS**

La mediana de duración de la cistectomía en la CRA fue de 265(IQR 225-300) minutos y en la CRL de 310(IQR 255-370) minutos, existiendo una diferencia significativa en la duración entre ambos grupos de estudio ( $p=0,0001$ ). La duración de la CRA se mantuvo estable durante el periodo de estudio, mientras que en la CRL evidenciamos una progresiva disminución del tiempo quirúrgico hasta ser similar e incluso disminuir con respecto al de la CRA. El abordaje laparoscópico se identificó como factor predictor independiente de prolongación del tiempo quirúrgico durante gran parte del periodo de estudio (2006-2014).

En la CRA observamos un riesgo mayor (2,86 veces) que la CRL de presentar complicaciones. La CRL presenta con significación estadística menos infecciones de la herida quirúrgica ( $p<0,0001$ ), menor incidencia de

evisceración ( $p < 0,0001$ ) y menor incidencia de fístula intestinal ( $p = 0,01$ ). La duración de la cirugía y la CRA se asocian con mayor probabilidad a la presencia de complicaciones graves (Clavien  $\geq$  Grado III). Observamos también con significación estadística ( $p = 0,0001$ ) un aumento de riesgo de transfusión intra y postoperatoria en el acceso abierto (CRA).

La estancia hospitalaria fue menor en la CRL ya desde su inicio (CRL-I), de forma estadísticamente significativa comparada con la CRA. Identificamos a la cistectomía en la mujer y la presencia de complicaciones como factores predictores del aumento de la estancia postoperatoria.

Ambos tipos de abordajes presentan unos márgenes quirúrgicos similares, CRL 7,8% y CRA 8,8% ( $p = 0,30$ ). Y tan sólo el estadio patológico ganglionar influye de forma estadísticamente significativa en la presencia de márgenes quirúrgicos ( $p = 0,02$ ).

La mediana de seguimiento de la serie fue de 108(IQR 56-140,5) meses, para el grupo de CRA fue de 140(IQR 113,5-158%) meses y para el grupo de CRL fue de 98(IQR 19,2-32,8) meses ( $p = 0,0001$ ).

En el análisis de la recurrencia tumoral observamos una recidiva en el 52,5% del total de pacientes. Un mayor estadio patológico aumentó el riesgo de recurrencia ( $p = 0,0001$ ) mientras que la LFD ampliada tuvo un efecto protector sobre la recurrencia (HR = 0,66; IC95%: 0,49-0,89,  $p = 0,007$ ). La vía de acceso a la cistectomía no influyó ( $p = 0,63$ ) en la recurrencia de los pacientes. Con respecto al patrón de recurrencia observado, no hubo diferencias entre la CRA y CRL en la localización de la primera recidiva, aunque si se observó que en el grupo de CRA la recurrencia más frecuente fue a "distancia"(39,6%) mientras que en el grupo de CRL fue "ganglionar"(32,1%).

La mediana de supervivencia global(SG) para el grupo de CRA fue de 22(IC95% 14,2-29,8) meses y para el de CRL de 52(IC95% 27,1-66,9) (p=0,005). Se comportaron como factores predictores independientes que empeoraron la SG la edad(p=0,002), la recidiva(p=0,0001) y el estadio pTpN (p=0,0001). La quimioterapia(QT) adyuvante(p=0,001) se comportó con factor protector independiente de SG. La vía de acceso quirúrgico a la cistectomía no influyó en la SG.

Analizando la SCE obtuvimos una mayor supervivencia en el grupo de CRL frente a la CRA(p=0,0001), aunque en el análisis multivariable la vía de abordaje a la cistectomía no se comportó como un factor predictor independiente de SCE(p=0,19). Sólo el estadio pTpN (p=0,0001) y la LFD ampliada se identificó como un factor protector independiente de SCE(HR=0,54, IC95% 0,39-0,74; p=0,0001). En el análisis de subgrupos según el estadio patológico, sólo en el grupo pN+ se observa que la administración de QT adyuvante disminuyó la probabilidad de mortalidad cáncer específica a la mitad (HR=0,45).

En el análisis de la serie de CRL, hemos definido 3 periodos en relación con el tiempo quirúrgico: CRL-I periodo implantación, CRL-D periodo desarrollo y CRL-C periodo de consolidación. Durante el CRL-I ya observamos una disminución no estadísticamente significativa de las transfusiones y las complicaciones, a expensas de una prolongación del tiempo quirúrgico comparado con la CRA. En el periodo CRL-D se consigue reducir y estandarizar el tiempo quirúrgico de la cistectomía y comparado con la CRA se mejoran los parámetros descritos anteriormente de forma estadísticamente significativa pero todavía con un mayor tiempo quirúrgico. En el CRL-C se

disminuyó aún más el tiempo quirúrgico, con una tendencia a ser menor que el grupo control de cirugía abierta, manteniéndose además las ventajas de morbilidad del periodo anterior.

## **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio, comparados los dos abordajes quirúrgicos, la CRL con la CRA, la primera disminuye desde su inicio la tasa de transfusión, las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria, sin influir en los márgenes quirúrgicos, en la recurrencia ni en la supervivencia cáncer específica. Aunque el tiempo quirúrgico en la CRL es mayor, especialmente durante la curva de aprendizaje, este se acorta de forma significativa hasta ser similar e incluso menor que en la CRA al final de la experiencia laparoscópica.

**Palabras clave:** cistectomía, laparoscopia, cirugía abierta, cáncer vesical, cirugía robótica.

## **ABSTRACT**

### **BACKGROUND**

Despite technical advances and perioperative improvements in the management of the patient undergoing radical cystectomy, this procedure remains a challenge associated with high morbidity and mortality rates. Similarly to what happened in other oncological entities, the implementation of the laparoscopic approach in this procedure has not been widely adopted among urologists. The causes that may explain this fact are technical difficulty (that limits its reproducibility), and concerns regarding adequate oncological control (due to the increased risk of tumor spreading with the laparoscopic approach). Currently, there is still no evidence of a clear benefit of the laparoscopic radical cystectomy(LRC) when compared to what is still considered the standard: open radical cystectomy(ORC).

### **PURPOSE**

The aim of this study is to evaluate the efficacy of the laparoscopic approach in opposition to its open counterpart by analyzing morbidity and oncological results: overall and specific cancer survival, surgical margins, and recurrence. In addition, we analyze our own experience with laparoscopic radical cystectomy.



## **MATERIAL AND METHODS**

We retrospectively analyzed two cohorts of patients according to the approach utilized for radical cystectomy, from 2003 to 2016: ORC (n = 197; 50.1%) and LRC (n = 196; 49.9%). Both cohorts were homogeneous, except for in clinical lymph node staging (cN +, p = 0.02), pathological analysis (pTpN), and number of lymph nodes removed (p = 0.0001), showing higher stages, and lymph node removal in favor of LRC.

We compared demographic and clinical patient variables, tumor features, surgical variables, and postoperative complications, that were categorized according to the Clavien-Dindo Classification System. We also analyzed the pathological findings of the specimens retrieved, and oncological outcomes during the follow-up period.

Median and interquartile range (IQR), and absolute frequencies and percentages were used for quantitative and qualitative variables, respectively. Descriptive analysis was carried out using the Anova and Chi square test, respectively. We used multiple linear regression analysis for the evaluation of the operative time and length of hospital stay. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier test. Univariate and multivariate analysis was performed in the evaluation of complications by means of logistic regression analysis, and cancer-specific survival(CSS) regarding the approach by Cox-regression analysis.

## RESULTS

The median operative time was 265 (IQR 225-300) minutes, and 310 (IQR 255-370) minutes, for ORC and LRC, respectively ( $p = 0,0001$ ). The operative time in ORC remained stable during the study period, while a progressive decrease in operative time was evidence for LRC, which resulted even shorter than that of the ORC at the end of the study period. However, the use of a laparoscopic approach was identified as an independent predictor of surgical time duration for much of the study period (2006-2014).

ORC presented a higher risk (2.86 fold) of postoperative complications. Statistically significant lower surgical wound infection rate ( $p < 0.0001$ ), incidence of evisceration ( $p < 0.0001$ ), and incidence of intestinal fistula development ( $p = 0.01$ ) were seen for LRC. Operative time was associated with the occurrence of major complications (Clavien  $\geq$  Grade III). The risk and requirement of postoperative transfusion was also higher for ORC ( $p = 0.0001$ ). Hospital length of stay was shorter for the LRC from the beginning (CRL-I) of the study period. Predictors for a longer hospital staying were being a woman, and postoperative complication development.

Both types of approaches showed comparable surgical margin rate (LRC: 7.8% vs. ORC: 8.8%;  $p = 0.30$ ). Only lymph node pathological stage presented a statistically significant influence on the presence of surgical margins ( $p = 0.02$ ).

The median follow-up of the complete series was 108 (IQR 56-140.5) months. Median follow-up for the ORC, and LRC cohort was 140 (IQR 113.5-158%) months and 98 (IQR 19 , 2-32.8) months, respectively ( $p = 0.0001$ ).

An overall tumor recurrence rate of 52.5% was calculated for the entire series. The risk of recurrence was influenced by higher pathological stage (increased

the risk of recurrence;  $p = 0.0001$ ), and extent of lymph node dissection (protective effect on recurrence;  $HR = 0.66$ , 95% CI: 0.49-0.89,  $p = 0.007$ ). The type of surgical approach (open vs laparoscopic) did not impact recurrence rate ( $p = 0.63$ ). Regarding the observed recurrence pattern, there were no differences between ORC and LRC in the location of the first recurrence, although it was observed that in the ORC group the most frequent location for recurrence was distant (39.6%), while it was "local lymph nodes" for the LRC group (32.1%).

Median overall survival (OS) was 22 (95% CI 14.2-29.8) months and 52 (95% CI 27.1-66.9) for the ORC and LRC groups, respectively ( $p = 0.005$ ). Patient age ( $p = 0.002$ ), presence of recurrence ( $p = 0.0001$ ) and pTpN stage ( $p = 0.0001$ ) behaved as independent predictors that worsened OS. The use of adjuvant chemotherapy ( $p = 0.001$ ) was seen as an independent protective factor for OS. The surgical approach did not influence OS.

Regarding CSS, longer survival was recorded for the LRC compared to ORC group ( $p = 0.0001$ ), although in multivariate analysis the type of approach to cystectomy was not an independent predictor of CSS ( $p = 0.19$ ). Only the pTpN stage ( $p = 0.0001$ ), and extended lymph node dissection were identified as independent protective factors for CSS ( $HR = 0.54$ , 95% CI 0.39-0.74;  $p = 0.0001$ ). In the subgroup analysis according to the pathological stage, the pN+ group experienced a benefit with adjuvant QT, reducing the probability of cancer-specific mortality by approximately 50% ( $HR = 0.45$ ).

In the analysis of the LRC cohort, 3 periods according to operative time were defined: LRC-I implantation period, LRC-D development period, and LRC-C consolidation period. During LRC-I we observed a non-statistically significant

decrease in transfusion and complication rates, although with sensible prolonged operative times when compared to ORC. In the CRL-D period, we demonstrated that it is possible to reduce and standardize the operative time of the cystectomy to make it comparable to ORC. However, in terms of the parameters described above a statistically significant improvement is noted. In the LRC-C the operative time was further reduced, with a tendency to be inferior than that recorded for the control group (ORC), but maintaining the advantages regarding morbidity of the previous period.

## **CONCLUSIONS**

In our study, a decrease in terms of transfusion rate, complications, and hospital length of stay is demonstrated for the laparoscopic versus the open surgical approach to radical cystectomy. However, no differences were noted for surgical margin and recurrence rates, or CSS. Although the operative time in LRC is initially longer, it is shortened significantly to make it comparable or even shorter than that recorded for the open approach at the end of the learning curve.

Key words: cystectomy; laparoscopy; open surgery; bladder cancer; robotic surgery.

## **1. INTRODUCCIÓN.**

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA:

#### 1.1.1 INCIDENCIA-PREVALENCIA-MORTALIDAD

En el año 2016 murieron en el mundo, según estadísticas de la OMS<sup>1</sup>, 56,4 millones de personas. Las tasas de mortalidad y las causas de fallecimiento, difieren según la localización geográfica, la edad y el sexo. Factores socioeconómicos y culturales tienen un peso importante tanto en la distribución de la tasa de mortalidad como en sus causas que se observa en el mundo.

La cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares y la patología respiratoria constituyen las causas más frecuentes de mortalidad en el mundo. Las enfermedades crónicas, dentro de las que se incluyen los tumores, han visto incrementado su incidencia en la última década. Gráfico 1

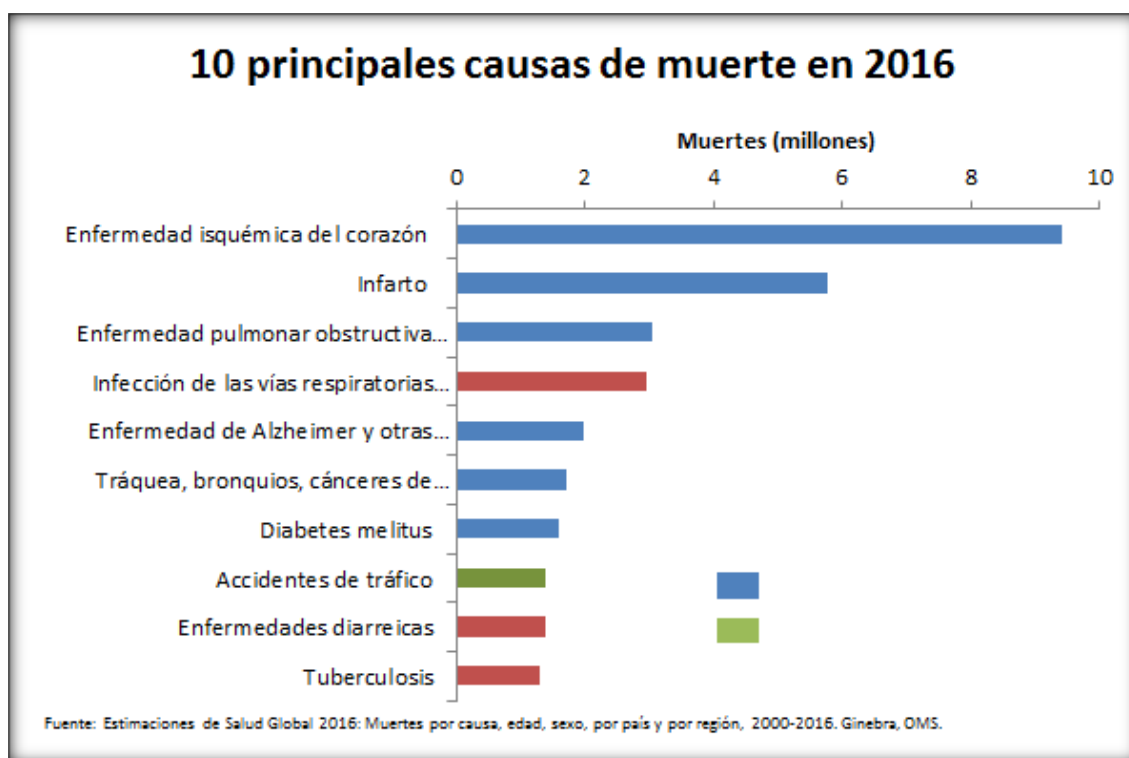


Gráfico 1: Causas principales de muerte. Fuente OMS 2016

Si nos fijamos en la distribución de estas causas de mortalidad según las distintas áreas de desarrollo económico, podemos observar como en los países en vías de desarrollo el cáncer no está presente entre las diez causas más frecuentes, a diferencia de los países con mayor desarrollo económico en los que la diferente patología tumoral está presente en tres de las diez causas más frecuentes de mortalidad.<sup>2</sup> Gráfico 2

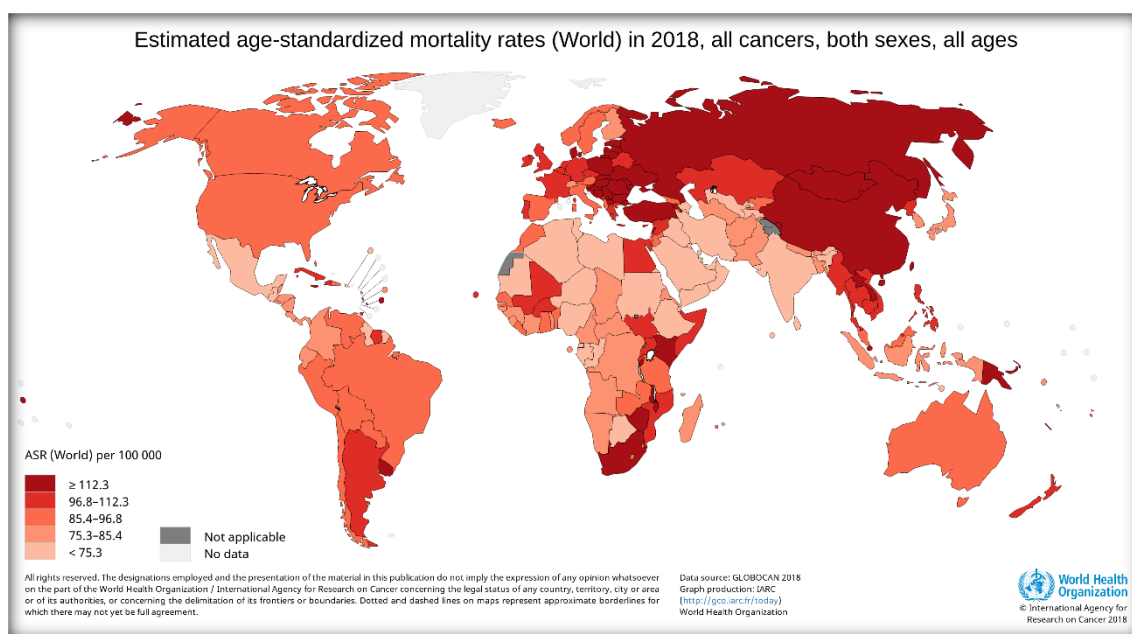


Gráfico 2. Distribución geográfica de tasas mortalidad por cáncer. Globocan 2018.

Si nos centramos en nuestro entorno, Europa, y más en concreto en España, la tasa de mortalidad bruta en el año 2017 según datos de INE<sup>3</sup> fue de 912,3 por 100.000 habitantes. El cáncer constituyó la segunda causa de muerte (27,5%), después de la patología cardiovascular (30,3%). Si analizamos los datos según la edad y el sexo; en los varones la patología tumoral es la causa más frecuente (con una tasa de 296,3 fallecidos por 100000), y la segunda en mujeres (con 180,0). El cáncer es la primera causa de mortalidad entre los 14 y 79 años (con una tasa de 314,8 por cada 100.000 personas).

Según recogen las estadísticas para el año 2018 del Global Cancer Observatory el cáncer de vejiga es el sexto tipo de cáncer más prevalente en el mundo occidental, después del cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon y linfoma. Es el cuarto tipo de cáncer más común en hombres, pero el decimocuarto cáncer más común en mujeres. Gráfico 3

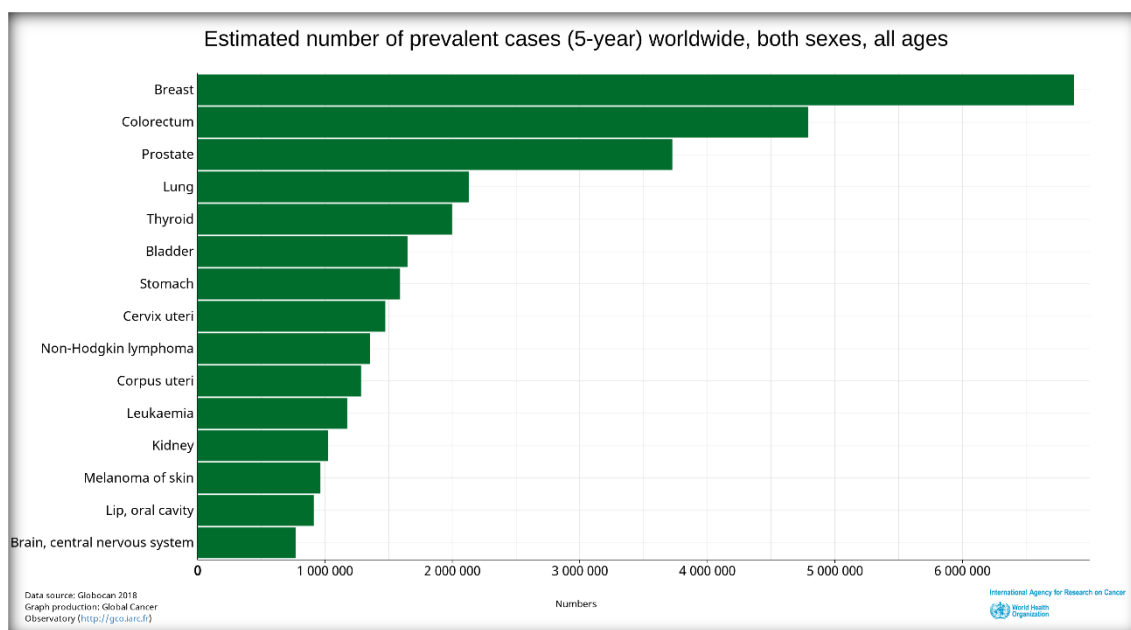


Gráfico 3. Tumores más prevalente en mundo occidental. Fuente OMS. Global Cancer Observatory 2018.

De los 70.000 casos nuevos calculados al año, alrededor de 53.000 corresponden a hombres y alrededor de 18.000 a mujeres. De las 15.000 defunciones calculadas al año, más de 10.000 corresponden a hombres y menos de 5.000 a mujeres. No se entienden bien las razones de esta disparidad entre los sexos. Gráfico 4



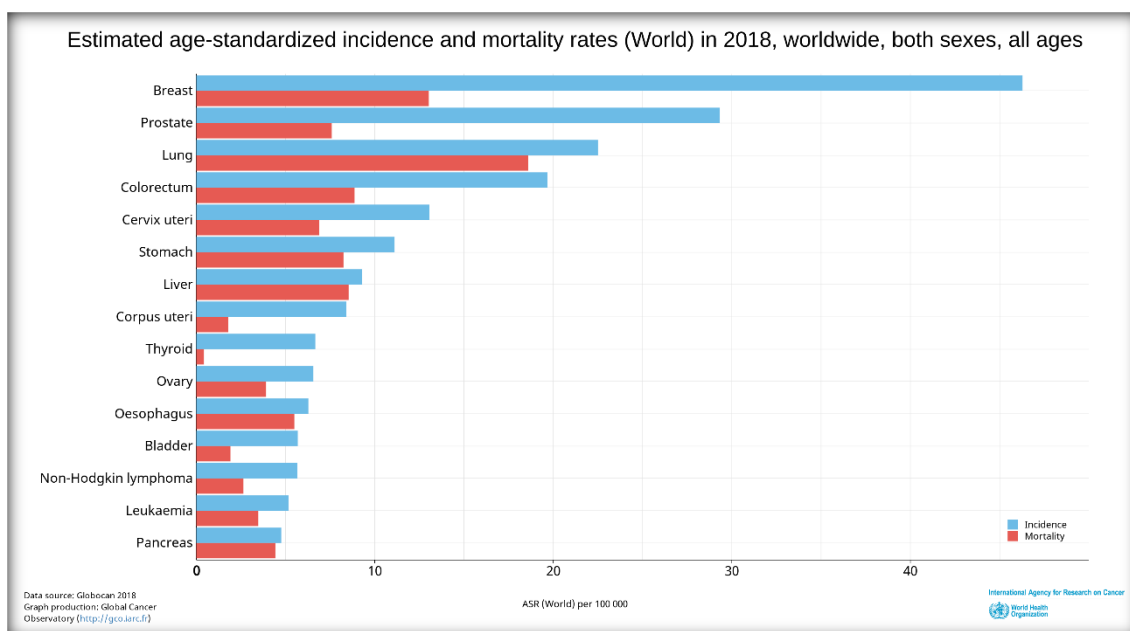


Gráfico 4 Incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo. Fuente International Agency for Research on Cancer. OMS 2018.

Sin embargo, debido a diversos factores epidemiológicos, la distribución de la incidencia y mortalidad del cáncer vesical es distinta según las áreas geográficas. En España, de acuerdo con los datos de EUCAN<sup>4</sup> para el año 2012, la incidencia en ambos sexos de cáncer vesical es de 20,7 casos por 100.000 habitantes, lo que representa la cuarta tasa más frecuente de Europa, sólo superada por Bélgica, Malta y Dinamarca. En varones, el cáncer vesical constituye la tercera mayor incidencia de cáncer, con una tasa de 39 casos por 100.000 habitantes, superando ampliamente la tasa media europea (26.9 casos por 100.000 habitantes).

Un dato significativo en los diversos estudios epidemiológico sobre el cáncer vesical, es que no se diferencia el subtipo de cáncer vesical, esto es, entre el cáncer vesical no musculo infiltrante y el músculo infiltrante. Este último motivo del presente estudio.

En España no existe un registro nacional del cáncer vesical músculo invasivo que permita conocer estadísticas con alto nivel de calidad epidemiológicas. Un

estudio reciente llevado a cabo desde la Asociación Española de Urología, en el año 2011<sup>5</sup>, realiza una estimación de la incidencia de cáncer vesical en base a una población de estudio que representa el 21,5 % de la población española. Los datos epidemiológicos son coincidentes con las estimaciones publicadas para España, por las bases de datos internacionales de la OMS, por lo que los autores creen encontrar una validez en los datos obtenidos. En este sentido, varias son las conclusiones de este estudio: 1- la alta incidencia del cáncer vesical en España, encontrando incluso tasas equivalentes al cáncer de próstata ( 16934 nuevos casos de cáncer vesical incluyendo recurrencias y 16040 nuevos casos de cáncer de próstata) ; 2- El tumor vesical músculo infiltrante representa un 23,3% de todos los tumores vesicales, coincidentes con las estimaciones publicadas; y 3- el paciente “tipo” es un varón (proporción 5:1), con una edad media al diagnóstico de  $70,5 \pm 11,4$  y como principal factor de riesgo detectado, el tabaco.

Según datos del Global Cancer Observatory de la OMS las estimaciones de la incidencia del cáncer vesical en España para el año 2025 aumentará de forma significativa. Gráfico 5

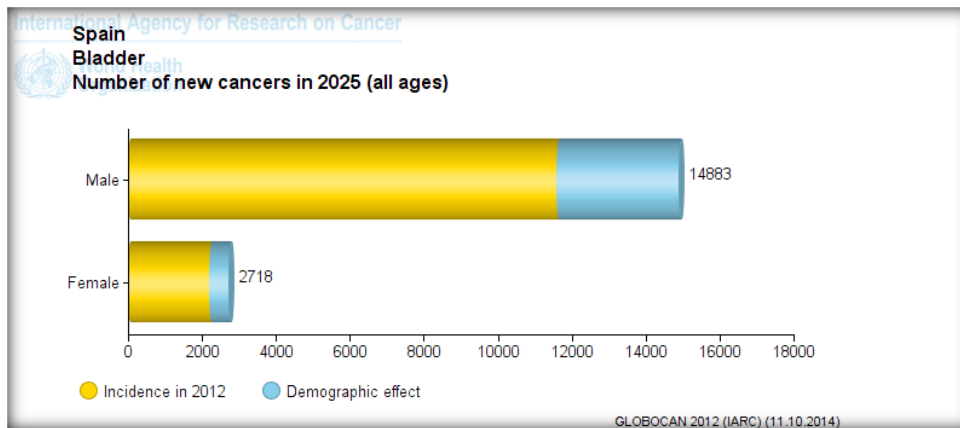


Gráfico 5. Estimación de cáncer en España para el año 2025. Fuente: Globocan 2012.

De estos datos epidemiológicos podemos concluir que el cáncer vesical se relaciona con el envejecimiento; su incidencia y prevalencia aumentan alrededor de la sexta década con un pico en la séptima a octava década de la vida. Además también se asocia con mayor frecuencia en los varones. Y tiene una mayor presencia en distintas áreas geográficas: mundo occidental y norte de África (Egipto).

### 1.1.2. FACTORES DE RIESGO

La evaluación epidemiológica de los factores de riesgo asociados al carcinoma vesical la analizamos atendiendo a los factores que han demostrado su relación con el cáncer vesical, y por otra parte enumeramos otros factores identificados en los distintos estudios, pero que hasta ahora no son concluyentes. Finalmente hacemos una consideración de la importancia de controlar los factores asociados modificables, especialmente el hábito tabáquico, que pudieran modificar la historia natural del cáncer vesical.<sup>6</sup>

### **1.1.2.1. Factores de riesgo con evidencia de asociación al cáncer vesical**

#### **Edad**

El carcinoma urotelial vesical (UBC) es raro en personas menores de 40 años. La máxima incidencia en la población se observa en mayores de 75 años, y la edad media al diagnóstico es de aproximadamente 67 años.

#### **Sexo**

La incidencia de UBC es mayor en los hombres, al menos en parte debido a su mayor consumo de tabaco. Sin embargo, tanto los estudios en humanos como en animales apoyan la idea de que las diferencias en el metabolismo hepático relacionadas con el género y el efecto diferente de los andrógenos y los estrógenos en la carcinogénesis vesical pueden contribuir a las diferencias de género.<sup>7</sup> Es importante destacar que las mujeres presentan tumores más avanzados con tasas de supervivencia peor que los hombres.<sup>8</sup>

#### **Tabaco**

El factor de riesgo modificable mejor establecido para el cáncer de vejiga es fumar cigarrillos. Fumar cigarrillos representa del 50% al 65% de los casos de UBC en hombres y del 20% al 35% en mujeres.<sup>9</sup> El estudio de cohorte más reciente y más grande en los Estados Unidos muestra un aumento del riesgo de UBC entre los fumadores activos (cociente de riesgos [HR], 4.06; IC 95%, 3.66-4.50) y ex fumadores (HR, 2.22; IC 95%, 2.03–2.44) en comparación con los nunca fumadores. Este estudio sugiere que el riesgo atribuible al tabaco en la población entre las mujeres es comparable al hombre.<sup>10</sup> El riesgo de tabaco negro es mayor y aumenta con la cantidad de cigarrillos. La evidencia sugiere que dejar de fumar reduce el riesgo de UBC solo para tabaco rubio.<sup>11</sup>

## **Factores de riesgo ambiental**

Aunque es bien reconocido que fumar cigarrillos es el factor de riesgo más importante para el cáncer de vejiga en una población, existen otros factores que juegan un papel importante. La observación de tasas bajas de cáncer de vejiga en poblaciones con alto consumo de tabaco (p. ej., en Polinesia, Hawai, Nueva Zelanda) sugiere diferencias en el metabolismo de los carcinógenos relacionados con el tabaco. Se sabe que los acetiladores tienen un mayor riesgo de cáncer de vejiga por fumar, que los que son acetiladores rápidos. Agentes exógenos (como la ingesta de vitaminas) puede modificar la susceptibilidad al tabaquismo y al cáncer de vejiga también.

Por otra parte la distribución geográfica del cáncer vesical también se debe a mayor prevalencia de la *Esquistosomiasis*, que hace que en el norte de África, especialmente Egipto sea un área de alta incidencia de cáncer vesical. La asociación de la infección por *Schistosoma haematobium* se asocia al subtipo histológico de carcinoma escamoso vesical. La asociación epidemiológica se basa no sólo en la correlación de la incidencia de cáncer de vejiga con la prevalencia de infección por *S. haematobium* sino, también en estudios de casos y controles.<sup>12</sup>

## **Ocupación**

La ocupación es el segundo factor de riesgo más importante para el cáncer de vejiga. Se estima que las exposiciones ocupacionales pueden representar tanto como un 20% de todos los cánceres de vejiga. Los cambios en la legislación en los últimos 30 años parecen haber llevado a reducir los riesgos en los países occidentales.<sup>13</sup>

Varios estudios y metaanálisis de alta calidad han demostrado un aumento del riesgo de UBC asociado al uso de tintes en las industrias textiles, entre los pintores, barnizadores y peluqueros, aunque el riesgo varía con el tiempo y el lugar<sup>14</sup>. La exposición a naftilamina, 4-aminobifenilo (ABP) y bencidina, principalmente entre trabajadores del sector textil, industrias de tintes y neumáticos de caucho, son los agentes que han sido asociados con cáncer de vejiga.

Sin embargo, todavía puede existir un riesgo mucho mayor de cáncer de vejiga para trabajadores y ex trabajadores en el tinte, caucho y de industrias químicas, como resultado de la exposición actual o histórica a las aminas aromáticas (arilaminas). Por lo tanto, el riesgo de cáncer de vejiga entre los trabajadores de tales industrias debe controlarse continuamente.

Se han observado un aumento de la incidencia entre los pintores. Se cree que esto es el resultado de la exposición a posibles componentes cancerígenos de pinturas, como bencidina, bifenilos policlorados, formaldehído y asbesto. Así como a disolventes como el benceno, dioxano y cloruro de metileno. También se encuentra un riesgo moderadamente aumentado entre trabajadores del cuero y zapateros. A pesar de que aún se desconoce el agente responsable, la exposición al polvo de cuero, tintes y disolventes utilizados en esas ocupaciones pueden jugar un papel importante. También se ha observado un mayor riesgo de cáncer vesical en trabajadores de aluminio, hierro y acero, que pueden ser el resultado de la exposición a aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en volátiles de brea de alquitrán de hulla.

## **Arsénico**

En diversas áreas geográficas, los estudios han demostrado consistentemente mayores riesgos de UBC asociado con la exposición a altos niveles de arsénico en el agua potable, y la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado el arsénico en el agua potable como cancerígeno para los humanos (vejiga, pulmón y piel)<sup>15</sup>. Revisiones sistemáticas recientes y los metanálisis han confirmado esta relación; aumento de riesgo, estadísticamente significativo, con exposiciones de arsénico mayor de 50 mg / L (mediana odds ratio, 4.2; IC 95%, 2.1–6.3)

## **Medicamentos**

El uso de analgésicos que contienen fenacetina se ha asociado constantemente con aumento del riesgo de UBC en estudios de casos y controles. La ciclofosfamida y clornafazina también aumenta el riesgo de UBC<sup>16</sup>. Los 3 medicamentos se consideran carcinógenos del cáncer de vejiga en humanos, basado en la evaluación de la IARC.

En el caso de la ciclofosfamida: un agente alquilante utilizado en el tratamiento de los tumores malignos aumenta el riesgo de cáncer de vejiga (principalmente carcinoma urotelial), en una clara relación dosis-respuesta. La ciclofosfamida es extremadamente tóxica para la mucosa vesical y produce alteraciones celulares en el epitelio. La mayoría de los tumores inducidos por ciclofosfamida suelen asociarse a tumores musculoinvasivo en el momento del diagnóstico, con una latencia relativamente corta, entre 6 a 13 años. No está claro si las neoplasias uroteliales inducidas por ciclofosfamida son debido a sus propiedades inmunosupresoras o cancerígenas inherentes, aunque es probable que exista un efecto sinérgico.

## **Radiación**

La radioterapia, utilizada en el tratamiento de tumores de órganos pélvicos como el cáncer de ovario, cuello uterino y próstata se asocian con un aumento en el riesgo UBC.

No hay evidencia definitiva que muestre un mayor riesgo de UBC asociado con el uso de yodo<sup>131</sup> para tratar el hipertiroidismo.<sup>17</sup>

## **Predisposición genética**

Un estudio de cohortes de gemelos de Suecia, Dinamarca y Finlandia estimó que el 31% del riesgo de desarrollar UBC puede explicarse por factores hereditarios, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos<sup>18</sup>. En general, los estudios genéticos han arrojado resultados inconsistentes con respecto a la asociación de variación genética y el riesgo de UBC, excepto con los genes GSTM1 y NAT2. Los riesgos asociados con el tabaco y los derivados de la exposición en determinadas ocupaciones, anteriormente expuestas, permiten deducir que la variación en los genes que codifican las enzimas involucradas en el metabolismo de los carcinógenos uroteliales, como las aminos aromáticas, podría contribuir a la susceptibilidad individual a UBC.

### **1.1.2.2. Factores identificados pero sin evidencia definitiva**

#### **Hábitos de estilo de vida**

No hay evidencia sólida que demuestre la asociación entre el consumo de alcohol, café o té con un mayor riesgo de UBC. Los estudios previos que establecían esta asociación eran poco consistentes.



Además no existe evidencia suficiente sobre el papel de los edulcorantes artificiales como carcinógenos de vejiga en humanos.<sup>19</sup>

El uso personal de tintes para el pelo, en metaanálisis realizados, no se asocia a un aumento significativo de riesgo de UBC<sup>20</sup>

Las revisiones sistemáticas recientes y el metaanálisis de casos y controles y estudios de cohortes sugieren que la actividad física se asocia con un riesgo reducido de UBC, con una mediana OR de 0.85 (IC 95%, 0.74–0.98).<sup>21</sup>

### **Dieta**

La evidencia sugiere que el consumo de frutas y verduras frescas tiene un efecto protector contra el desarrollo de UBC. Se identificaron riesgos elevados para las dietas con un alto contenido de grasa (riesgo relativo [RR], 1.37; IC 95%, 1.16–1.62). Los metaanálisis no proporcionan evidencia en la asociación del consumo de carne, pescado y productos lácteos con el carcinoma urotelial. Los niveles plasmáticos adecuados de vitamina D está asociada con un riesgo reducido de UBC, posiblemente asociado con ciertos subtipos de tumor. Existe evidencia insuficiente con respecto a la asociación de otras vitaminas y antioxidantes y la carcinogénesis de vejiga.<sup>16</sup>

### **Enfermedades médicas**

La evidencia sobre la asociación con cistitis e infecciones del tracto urinario no es concluyente, posiblemente debido a dificultades en la definición de la enfermedad y el diagnóstico médico. La evidencia epidemiológica sobre el papel de los virus en UBC no está bien definida<sup>22</sup>. La infección del tracto urinario (ITU) estaría asociada con el desarrollo de cáncer de vejiga, especialmente el carcinoma invasivo de células escamosas. Éste puede ser

debido a la formación de nitritos y nitrosaminas por la flora bacteriana y / o el proceso inflamatorio, que conduce a una mayor proliferación celular, favoreciendo los errores genéticos espontáneos que conducirían al desarrollo tumoral.

La asociación entre litiasis urinaria y UBC es controvertido. Existe evidencia contradictoria sobre la asociación de un pH ácido urinario y riesgo de cáncer de vejiga<sup>23</sup>.

En cuanto a la diabetes, un metaanálisis de 9 estudios de casos y controles, 19 estudios de cohortes y 8 estudios de cohortes de pacientes con diabetes muestra un mayor riesgo de UBC entre individuos con diabetes en el control de casos estudios (mediana OR, 1.45; IC 95%, 1.13–1.86; P 5 .005) y estudios de cohortes (RR, 1.35; IC 95%, 1.12–1.62; P <.001), pero no en los estudios de cohortes de pacientes con diabetes. <sup>24</sup>

Una revisión sistemática y un metaanálisis sugieren una asociación entre síndrome metabólico y un mayor riesgo de UBC (mediana OR,1.10; P5.013) <sup>25</sup>

### **Factores hormonales**

Los factores hormonales se han propuesto como una explicación de la incidencia de UBC en mujeres. Varios estudios, incluido un metaanálisis, establecen un mayor riesgo asociado con la menopausia precoz<sup>26</sup>. Los estudios sobre el uso de anticonceptivos no han sido concluyentes<sup>27</sup>.

### **Medicamentos**

La evidencia actual no respalda un mayor riesgo de UBC entre los consumidores habituales de acetaminofén. Una escasa evidencia sugiere que el uso regular de antiinflamatorios no esteroideos se asocia con un riesgo

reducido de UBC (OR, 0,92; IC 95%, 0,81–1,04). La reducción del riesgo se limitó a los no fumadores. Por el contrario, no existe ninguna evidencia que sugiera una asociación entre el consumo regular de ácido acetilsalicílico y el cáncer vesical.<sup>28</sup>

Pioglitazona, un agonista gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas de la familia de tiazolidinediona utilizada para tratar la diabetes mellitus tipo 2, se ha asociado con un mayor riesgo de UBC. Tanto una revisión de la literatura como un metaanálisis respaldan un ligero aumento en el riesgo de UBC con el uso de este fármaco (mediana OR, 1.20; IC 95%, 1.07–1.34), con una asociación directa entre el riesgo y la duración del tratamiento y dosis acumulativo. La evidencia de una revisión sistemática apoya la asociación entre el uso de metformina en pacientes con diabetes y un riesgo reducido de varios tipos de cáncer, pero no de cáncer de vejiga.<sup>29</sup>

### **Historia familiar de cáncer de vejiga**

La predisposición familiar de UBC es rara. Los resultados de los estudios de casos y controles han demostrado un aumento discreto en el riesgo de UBC entre familiares con UBC, pero los resultados son controvertidos. Algunos estudios sugieren que la asociación es más fuerte en los pacientes con una edad al diagnóstico temprana, menor de 45 años<sup>30</sup>. Aunque es difícil evaluar el peso que los factores ambientales comunes pudieran tener entre los familiares.

La evidencia sugiere un aumento del cáncer de vejiga entre pacientes con síndrome de Costello, síndrome de Lynch, retinoblastoma hereditario, y poliposis asociada a MUTYH<sup>31</sup>.

## **Variación genética**

Muchos estudios genéticos se han realizado durante las últimas dos décadas. Aunque la mayoría de ellos no arrojan ningún resultado definitivo. Entre las vías genéticas estudiadas, las relacionadas con el metabolismo xenobiótico y la reparación del ADN parecen más prometedoras.

### **1.1.2.3. Factores de riesgo asociado a la historia natural del cáncer vejiga**

Debido a que el cáncer de vejiga es a menudo una enfermedad crónica, algunos de los factores de riesgo asociados con el desarrollo del tumor inicial también puede influir en el resultado. Sin embargo, sólo se ha profundizado en este sentido con el tabaquismo: una reciente revisión sistemática sugiere que, en pacientes con cáncer vesical no músculo invasivo (NMIBC), ser fumador activo en el momento del diagnóstico se asocia con una mayor recurrencia después del tratamiento primario, mientras que no hay una clara evidencia en cuanto a su asociación con la progresión y la mortalidad. Dejar de fumar podría influir por tanto en estos pacientes en la evolución del cáncer vesical.

Por otra parte, el consumo activo de tabaco también puede influir en la respuesta al tratamiento intravesical con el bacilo Calmette-Guerin.<sup>32</sup>

En pacientes con cáncer vesical músculo invasivo (MIBC), ninguna evidencia sugiere una asociación mayor entre fumar de forma activa y la historia natural de la enfermedad. En general, los resultados proceden de estudios retrospectivos. Harían falta estudios más potentes prospectivos para poder evaluar los factores que condicionan la historia natural de esta enfermedad.

## **1.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA**

### **1.2.1. Clasificación.**

#### **Grado y estadio del carcinoma urotelial.**

La mayoría de los cánceres de vejiga son carcinomas uroteliales. En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 75% son carcinoma no músculo invasivo (TVNMI) y en un 25% son músculo invasivo (TVMI) o tienen afectación metastásica. Alrededor del 50% de los TVNMI son tumores de bajo grado, mientras que la mayoría de los musculo invasivos son de alto grado <sup>33</sup>

Morfológicamente, los tumores de vejiga se pueden dividir en papilares, sólidos y mixtos. El tipo papilar es el predominante.

#### **Gradación del carcinoma urotelial.**

En el cáncer de vejiga no músculo invasivo, el factor pronóstico más importante es el grado. En 1973, la OMS introdujo un sistema de clasificación numérico basado en la anaplasia celular<sup>34 35</sup>. Desde entonces, el sistema de clasificación de carcinoma urotelial ha sido modificado varias veces<sup>36 37</sup>. El sistema de clasificación de la OMS de 2004<sup>36</sup> clasifica el carcinoma urotelial en bajo grado o alto grado sobre la base de la atipia arquitectónica y citológica e incluye otra categoría, papilar urotelial neoplasia de bajo potencial maligno (PUNLMP) <sup>38</sup>. A pesar de que los sistemas de clasificación de la OMS de 1973 y 2004 no se correlacionan completamente, varios estudios <sup>39</sup> confirmaron al grado citológico como predictor independiente de progresión de la enfermedad y recurrencia en análisis multivariante. La OMS actualizó el sistema de clasificación en 2016, aunque es esencialmente el mismo que el del año 2004.

### Estadificación del carcinoma urotelial.

En el carcinoma urotelial músculo invasivo el factor pronóstico más importante, es el estadiaje. Éste se basa en la profundidad de invasión tumoral y presencia de metástasis<sup>40</sup>. El estadiaje clínico (cT) se basa en el tacto bimanual, la cistoscopia y exámenes radiológicos (TAC), aunque no es completamente exacto<sup>41</sup>. El estadiaje patológico es el “gold standard” aunque está condicionado por la calidad de la resección transuretral. En ocasiones, los patólogos pueden tener dificultades para reconocer la invasión focal y superficial de la lámina propia así como de la invasión de la muscularis propia de la invasión de la muscularis mucosae, es decir, estadio T1 de T2, lo que tiene inmensas implicaciones en el manejo de la enfermedad<sup>42</sup>. En el tabla I se detalla la clasificación actual TNM recogida de las guías europeas de urología 2018 y que corresponde a clasificación TNM 2009 aprobada por la Unión Internacional Contre le Cancer (UICC) que se actualizó en 2016(8ª Ed.), pero sin cambios en relación con los tumores de vejiga.<sup>43</sup>

**Tabla I. Clasificación TNM del cáncer de vejiga (2018).**

#### **Categoría T: Tumor primario**

<b>Tx</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T0</b>	No existen signos de tumor primario
<b>Ta</b>	Carcinoma papilar no invasivo
<b>TIS</b>	Carcinoma in situ “tumor plano”
<b>T1</b>	Tumor que invade tejido conectivo subepitelial
<b>T2:</b>	Tumor que invade el músculo
• <b>T2a</b>	Tumor que invade la capa muscular superficial (mitad interna).
• <b>T2b</b>	Tumor que invade la capa muscular profunda (mitad externa)
<b>T3:</b>	Tumor que invade la grasa perivesical
• <b>T3a</b>	Microscópicamente

• <b>T3b</b>	Macroscópicamente
<b>T4:</b>	Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: próstata, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal.
• <b>T4a</b>	Tumor que invade la próstata, el útero o vagina.
• <b>T4b</b>	Tumor que invade las paredes pélvicas o abdominal.
<b>Categoría N: Ganglios linfáticos regionales.</b>	
<b>Nx</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	No se demuestran metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Metástasis en un único ganglio linfático en pelvis: hipogástrico, obturador, iliaca externa o presacro
<b>N2</b>	Metástasis múltiple en pelvis: hipogastrio, obturador, iliaco externo o presacro
<b>N3</b>	Metástasis en cadena iliaca común.
<b>Categoría M: Metástasis a distancia</b>	
<b>Mx</b>	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1a</b> <b>M1b</b>	Metástasis ganglionar a distancia En otros lugares
<b>Clasificación anatomopatológica pTNM</b>	
Las categorías pT, pN y pM se corresponden con las categorías T, N y M	

### 1.2.2. Variantes histológicas del carcinoma urotelial.

Aunque el carcinoma urotelial representa la mayoría de los tumores de la vejiga, otros tipos histológicos también se pueden encontrar, aunque en frecuencias mucho más bajas: El carcinoma urotelial con diferenciación escamosa es la variante más común, descrita hasta en un 60% de casos; el carcinoma urotelial con diferenciación glandular está en aproximadamente el 6% de los casos<sup>44</sup>.

La diferenciación escamosa o glandular puede estar presente en muchos carcinomas uroteliales de vejiga; sin embargo, los términos "Carcinoma de

células escamosas" y "adenocarcinoma" se reservan para los carcinomas de escamosos puros o glandulares sin componente urotelial.

Varias variantes histológicas poco comunes pero distintas se han encontrado en el cáncer de vejiga, el micropapilar es una variante que se caracteriza por pequeños nidos tumorales o papilas, tiene una mayor tendencia a metastatizar. La variante anidada está caracterizada por pequeños nidos de células tumorales. La variante plasmocitoide la componen células tumorales con núcleos excéntricos y abundante citoplasma eosinofílico que se asemeja a las células plasmáticas, y muestra una fuerte predisposición a la diseminación peritoneal; con un mal pronóstico<sup>45</sup>. Las variantes histológicas, como grupo, son más frecuentemente diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad: afectación extravesical y metástasis. En la actualidad, la cistectomía radical es el tratamiento de elección en el manejo de la mayoría de variantes del carcinoma urotelial. Para algunas variantes, como el carcinoma de células pequeñas la cirugía no es suficiente y se asocia tratamiento sistémico con quimioterapia<sup>46</sup>.

### **1.3. EVALUACIÓN CLÍNICA- DIAGNÓSTICA**

#### **1.3.1. Presentación clínica, detección y diagnóstico.**

La mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga son diagnosticados tras estudio por hematuria. La hematuria macroscópica es uno de los síntomas más frecuentes. Tiene una alta correlación con el cáncer vesical: con valores predictivos positivos a 3 años son 7,4% (IC 95%6,8–8,1) en hombres y 3,4% (2,9–4,0) en mujeres<sup>47</sup>



Los pacientes sin hematuria suelen tener una mayor retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas (p. ej., urgencia o infecciones recurrente).

### **1.3.2. Cribado-Screening**

En la población adulta general, la hematuria microscópica está presente en 2–7% de los hombres y 3–15% de las mujeres<sup>48</sup>. Ésta es a menudo intermitente y varía en intensidad con el tiempo; el rendimiento diagnóstico del examen de detección con orina con tira reactiva es demasiado bajo como para realizar una detección rentable, incluso en pacientes seleccionados de alto riesgo: fumadores o grupos expuestos a carcinógenos ambientales<sup>49</sup>.

### **1.3.3. Evaluación diagnóstica**

En pacientes en quienes se sospecha cáncer urotelial, la Urografía TC se usa para evaluar el tracto urinario superior y la cistoscopia se utiliza para evaluar el tracto urinario inferior. En la detección de tumores de vejiga, urografía por TC y la cistoscopia tienen una sensibilidad de 87% versus 97%, especificidad de 99% versus 100%, valores predictivos positivos de 91% versus 98%, y valores predictivos negativos de 98% versus 98%. En los últimos años se han introducido dos nuevas tecnologías para mejorar la detección de lesiones malignas en la vejiga, especialmente las lesiones planas(carcinoma in situ): cistoscopia de luz azul (o diagnóstico fotodinámico) e imágenes de banda estrecha <sup>50</sup>.

### **Marcadores urinarios**

En la actualidad, el análisis citológico o molecular de orina tiene un papel limitado en las pruebas de diagnóstico por sospecha de tumor urotelial. Se han desarrollado marcadores basados en expresión diferencial de proteínas

relacionadas con el tumor en orina, ADN, ARN o marcadores celulares. Sin embargo hasta la fecha estos análisis han demostrado baja sensibilidad (34-55%) especialmente en la detección de tumores de bajo grado, pero con alta especificidad ( $> 90\%$ )<sup>51</sup>. Además, ningún marcador molecular presente tiene una sensibilidad lo suficientemente alta como para reemplazar la cistoscopia. Algunos ensayos moleculares, como el Urovysion, ensayo de hibridación in situ con fluorescencia, podría tener un papel en pacientes con hallazgos de atipias en la citología o cistoscopia, como marcador predictivo para pacientes que están en tratamiento con inmunoterapia intravesical<sup>52</sup>.

El siguiente paso es la resección transuretral bajo anestesia (RTU). Mientras que este procedimiento es diagnóstico y terapéutico en tumores no musculares invasivos, el objetivo en el tumor músculoinvasivo es el diagnóstico histopatológico y la estadificación.

## **1.4. CISTECTOMÍA RADICAL**

### **1.4.1. Indicaciones-evaluación preoperatoria**

La cistectomía radical (CR) se considera el tratamiento estándar para TVMI localizado. Otras indicaciones son en TVNMI de alto riesgo que no responden al tratamiento local, recurrencia después del tratamiento de conservación de la vejiga y por razones paliativas<sup>53</sup>.

Pacientes con TVNMI de muy alto riesgo incluye a aquellos con tumores T1 múltiple o grandes, tumores de alto grado o ambos; variantes histológicas micropapilares; carcinoma concomitante in situ en vejiga o uretra prostática; o

presencia de invasión linfovascular. En estos pacientes, la cistectomía radical mejora la supervivencia<sup>54</sup>.

Evaluación preoperatoria: Tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética (RM) se pueden usar para identificar la enfermedad en estadios T3b o superior. La resonancia magnética dinámica con contraste puede ayudar a diferenciar el tumor de vejiga de la reacción inflamatoria posterior a la resección transuretral <sup>55</sup>.

Sin embargo, la evaluación de la afectación metastásica ganglionar con TC o RM basado en el tamaño y la morfología tiene limitaciones debido a sus límites de resolución, no pudiendo detectarse adenopatías de tamaño inferior a 1-1,5 cm. Más de la mitad de los ganglios histológicamente positivos se identificaban como normales por TAC. En general, los resultados con TC y RM son comparables. No hay evidencia que respalde el uso rutinario del PET-FDG, fluorodesoxiglucosa.

La derivación urinaria viene condicionada por la elección del paciente según criterios de calidad de vida, por criterios clínicos: cirugía intestinal previa, radioterapia y, por criterios oncológicos: mediante biopsia de cuello vesical/uretra prostática en la RTU previa y una biopsia intraoperatoria uretral para confirmar la ausencia de afectación tumoral en el margen apical uretral<sup>56</sup>. El diagnóstico de un tumor uretral invasivo determina la realización de una uretrectomía y, por lo tanto, excluye la reconstrucción de una neovejiga.

#### **1.4.2. Linfadenectomía (LND)**

La metástasis tumoral ganglionar en ambas cadenas ganglionares pélvicas es frecuente; por esta razón, está indicada una linfadenectomía pélvica bilateral. Sin embargo, a pesar de los beneficios de la linfadenectomía, en términos de supervivencia y control locoregional de la enfermedad por la presencia de micrometástasis, la extensión de la misma no está completamente definida<sup>57</sup>. Existen cuatro tipos de linfadenectomía pélvica según la extensión craneal de la disección<sup>58</sup>.

- Linfadenectomía Limitada (LL): incluye los grupos ganglionares obturador e hipogástrico y los ganglios perivesicales.
- Linfadenectomía Estándar (LE): incluye los grupos de la LL más el grupo ganglionar de la arteria y vena ilíaca externa, nervio genitofemoral y ligamento inguinal.
- Linfadenectomía Ampliada / Extendida (LA): similar a los grupos de la estándar más el grupo ganglionar de la arteria iliaca común y los ganglios presacros.
- Linfadenectomía Superextendida: incorpora a la extendida una disección craneal hasta arteria mesentérica inferior.

Los distintos estudios no son concluyentes para definir, ni la extensión de la linfadenectomía pélvica a realizar, ni el número de ganglios mínimo a obtener para resultar eficaz. El impacto de la extensión de LND ha sido evaluado en una revisión sistemática de las guías europeas de TVNMI en pacientes N0M0 clínico<sup>59</sup>. Los resultados mostraron que la LND obtuvo un mejor resultado oncológico comparándolo con los pacientes sin linfadenectomía, y una LND

extendida o superextendida proporcionó mejores resultados en comparación con una LND limitada o estándar<sup>60</sup>.

Las guías europeas de urología, recomiendan realizar una linfadenectomía pélvica extendida (con límite proximal hasta la bifurcación de arteria ilíaca común) y, con un número mínimo de 10 ganglios, para considerar una adecuada linfadenectomía con valor en la supervivencia<sup>61</sup>. Sin embargo, en la actualidad, no hay suficiente evidencia disponible que confirme la linfadenectomía extendida.

#### **1.4.3. Tratamiento sistémico: Quimioterapia**

La recidiva metastásica aparece en el 20-30% para tumores en estadio pT2, en el 40-60% para pT3 y en el 70-90% para pT4, por lo que la cistectomía radical, que permite un adecuado control local de la enfermedad, no sería suficiente para el control de la enfermedad incluso en todos los tumores órgano confinados <sup>62</sup>. El tratamiento sistémico en el TVMI ha mostrado beneficio en los tumores no organoconfinados. Existen dos regímenes de administración: neoadyuvancia y adyuvancia. En la actualidad, los datos que apoyan la quimioterapia neoadyuvante son más robustos.

En la neoadyuvancia, los regímenes basados en cisplatino, incluyendo MVAC y CMV (cisplatino, metotrexato y vinblastina), han demostrado beneficios de supervivencia global en ensayos individuales de fase 3 y en metaanálisis<sup>63</sup>.

Con el objetivo de mejorar los resultados en pacientes con TVMI clínicamente NOM0 actualmente se indica la neoadyuvancia. Sin embargo una potencial desventaja es el sobretratamiento en tumores organoconfinados y el retraso de

la cirugía en los no-respondedores con el teórico impacto negativo en la supervivencia.

En el entorno adyuvante, el mayor ensayo de fase 3 de quimioterapia basada en platino obtuvo una mejora significativa en supervivencia libre de progresión a 5 años, y de forma no significativa en la supervivencia<sup>64</sup>.

La quimioterapia adyuvante está indicada en tumores músculo invasivos de alto riesgo M0, >pT2 y/o N+. Dentro de sus ventajas, estaría que evitaría el sobretratamiento de pacientes de bajo riesgo y evitaría el retraso del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, las desventajas serían un retraso del tratamiento con quimioterapia y una menor, potencial, probabilidad de recibirlo por tolerabilidad debido a las posibles complicaciones de la cistectomía.

#### **1.4.4. Técnica quirúrgica.**

##### **1.4.4.1. Cistectomía Radical Abierta**

La técnica de cistectomía abierta apenas ha variado desde su descripción estandarizada en los años 80 del siglo pasado<sup>65</sup>

##### **1.4.4.2. Cistectomía Mínimamente Invasiva: CRL, CRR.**

Aunque Sánchez de Badajoz<sup>66</sup> fue el primero en publicar la realización de una cistectomía radical por vía laparoscópica en 1993, no sería hasta el año 2000 cuando Gill<sup>67</sup> publicó la técnica estandarizada de cistectomía laparoscópica con derivación extracorpórea. En 2003 Menon<sup>68</sup> describió la cistectomía robótica con preservación neurovascular. En realidad la técnica de cistectomía radical en ambos abordajes mínimamente invasivos no varían sustancialmente.

La técnica de cistectomía radical laparoscópica realizada en nuestro servicio desde 2005 está estandarizada del siguiente modo:

- 1- Utilización de 5 puertos de entrada, 1 de 11 mm supraumbilical para la óptica con colocación del resto de puertos mediante visión directa en forma de abanico, 2 de 5mm en lado izquierdo del abdomen(lado del cirujano) y otros dos en lado derecho del abdomen del paciente ,de 5mm y 12mm. Éste último se utilizará para la localización del estoma en caso de derivación tipo conducto ileal.
- 2- Los parámetros del insuflador de CO2 es constante durante toda la cirugía, manteniendo una presión de 12 mmHg máximo en un insuflador de alto flujo.
- 3- La posición del paciente es de 30 grado de trendelemburg, con protección de zonas de presión como los hombros.
- 4- La cirugía se inicia, con la identificación de los uréteres, su disección distal hasta su cruce con la arteria vesical. Clipaje del uréter distal y proximal a su sección para evitar la potencial contaminación peritoneal por célula tumorales en orina.
- 5- Apertura del espacio rectovesical en el varón y fondo saco de Douglas en la mujer. En el varón: disección de ambas vesículas seminales y disección posterior prostática con apertura de fascia de Denonvilliers.
- 6- Identificación de ligamentos umbilicales laterales, disección lateral a ellos hasta identificación y apertura de la fascia endopélvica.
- 7- Control de pedículos vesicales y prostáticos (en el varón).
- 8- Sección de uraco y disección anterior vesical y prostática (en el varón) con control de complejo venoso de Santorini. Disección de uretra, y

clipaje de la uretra tras retirada de sonda, sección de la uretra distal al clip.

9- Embolsado de la vejiga en bolsa impermeable.

10-Linfadenectomía pélvica ampliada; límites proximal: arteria iliaca común, distal: ganglio de Croquet, lateral: nervio genitofemoral y medial nervio obturador. Ambas linfadenectomías se embolsan en bolsa extractora de forma conjunta (diferenciando ambos lados de la linfadenectomía).

11-Tras la retirada del neumoperitoneo, se realiza una incisión de 6-7 cm infraumbilical, para la extracción de las piezas quirúrgicas y posterior realización de la derivación urinaria: conducto ileal (ureteroileostomía cutánea tipo Bricker <sup>69</sup> ) o derivación continente tipo Studer<sup>70</sup> . La tercera derivación urinaria utilizada es la ureterostomía cutánea, restringida a pacientes añosos con alta morbilidad.

En la mujer, la cistectomía radical incluye una histerectomía con doble anexectomía y resección anterior de la vaginal. Esta es extirpada en bloque con la vejiga. La extracción de la pieza quirúrgica se realiza por la apertura vaginal. Posteriormente se realiza un cierre del muñón vaginal

#### **1.4.4.3. Abordaje laparoscópico: papel del neumoperitoneo en resultados oncológicos**

Todavía hoy el uso de las técnicas mínimamente invasivas, laparoscópicas – robóticas, en la cistectomía radical de los tumores vesicales localmente avanzados (pT3-4 /pN+) resulta controvertido, por las dudas en la seguridad oncológica: el riesgo de diseminación peritoneal de orina contaminada tumoral



facilitado por la insuflación de CO<sub>2</sub> durante la cirugía laparoscópica e incluso por el efecto deletéreo sobre la inmunidad que ejercería el neumoperitoneo<sup>71,72</sup>.

Este aumento de riesgo teórico de diseminación podría ser debido en parte, por las características propias del tumor de urotelio, facilitado por el efecto “chimenea” de la insuflación y la aspiración del CO<sub>2</sub> durante la cirugía laparoscópica. Algunos autores han descrito casos de implantes tumorales en los puertos de entrada laparoscópicos<sup>73</sup> e incluso Nguyen ha descrito recientemente patrones de recidiva tumoral post-cistectomía diferentes a los descritos tras la cistectomía abierta, teorizando acerca de los riesgos de la técnica laparoscópica en la cistectomía radical<sup>74</sup>.

Estos estudios parecen indicar que la técnica laparoscópica, mediada por la insuflación intraperitoneal con CO<sub>2</sub>, pudiera tener un efecto fisiopatológico, todavía no muy bien definido que explicaría el distinto patrón de recurrencia descrito frente a la cirugía abierta y además, abre un necesario debate de seguridad de esta técnica en la cistectomía<sup>75</sup>. En este sentido, debido a la descripción de casos de diseminación del tumor urotelial asociado a la cirugía laparoscópica desde su inicio, la cistectomía radical laparoscópica sigue unas recomendaciones técnicas como es el clipaje de la uretra y uréteres para evitar la salida de orina de la vejiga durante la cistectomía con el consiguiente riesgo de diseminación tumoral, así como la extracción de la pieza quirúrgica aislada mediante un bolsa de extracción impermeable a las células<sup>76</sup>.

La dificultad de realizar estudios prospectivos aleatorizados en la evaluación de técnicas quirúrgicas, determina una ausencia de evidencia científica acerca de la seguridad oncológica de las técnicas mínimamente invasivas en el tratamiento del cáncer vesical musculo-invasivo localmente avanzado. Las

guías clínicas recientes, no establecen claramente una recomendación al respecto, no despejando por tanto las dudas que en anteriores ediciones se recogían<sup>77</sup>.

#### **1.4.5. Resultados clínicos de la cistectomía radical: morbilidad, factores pronósticos y resultados oncológicos**

##### **1.4.5.1. Morbimortalidad de la Cistectomía radical**

La cistectomía radical representa un procedimiento exigente dentro de la cirugía urológica, asociada a una alta tasa de complicaciones. Gran parte de las complicaciones son achacables a la derivación urinaria intestinal<sup>78</sup>. En nuestro entorno este procedimiento tiene un gran impacto social debido a la alta incidencia de cáncer vesical y al elevado consumo de recursos socioeconómicos determinados por la alta morbilidad de la cirugía<sup>79</sup>.

La mortalidad postoperatoria de la CR se encuentra entre el 1 y 3%. Sin embargo, el porcentaje de complicaciones oscilan entre el 25 y 35%. Las más importantes son la atelectasia y otras complicaciones pulmonares, infecciones de herida, complicaciones gastrointestinales como obstrucción intestinal, fístulas y lesiones rectales y, por último, la disfunción eréctil iatrogénica.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la cistectomía radical con derivación urinaria era un procedimiento relativamente desalentador para el urólogo, que conllevaba unas tasas de morbilidad muy elevadas. Se publicaban porcentajes de complicaciones cercanas a los 51%, acompañadas de una mortalidad operatoria que alcanzaba el 14-19%.

Sin embargo, en las últimas dos décadas se han comunicado una disminución de la morbilidad de esta cirugía: la mejora en el diagnóstico con un

acceso del paciente en mejores condiciones a la cirugía, las mejoras anestésicas, del instrumental quirúrgico (selladores, grapadoras) y recientemente la introducción de las medidas de fast-track- ERAS<sup>80</sup> están entre los factores identificados como favorecedores de la disminución de la morbi-mortalidad de la cistectomía radical. Así se han conseguido reducir las tasas de mortalidad en las series de cistectomía a cifras que oscilan entre el 2% y el 6%<sup>81</sup>.

También se ha objetivado de modo similar una disminución en la tasa de complicaciones con cifras que varían entre el 11% y el 39% para la tasa de complicaciones precoces y del 17% al 32% para la tasa de complicaciones tardías<sup>82</sup>.

El impacto de la cirugía mínimamente invasiva en la morbi-mortalidad de la cistectomía radical no está completamente definido. A pesar de la condición de "mínimamente invasiva" de la CRL -CRR, su papel en la disminución de la morbilidad frente a la CRA es controvertido. Posiblemente la minoritaria y lenta incorporación del abordaje laparoscópico a la cistectomía radical, debido a las dudas establecidas por grandes centros acerca de la seguridad oncológica en el tratamiento del cáncer vesical invasivo<sup>82</sup>, han contribuido a una limitación de estudios que permitan definir el verdadero efecto de la laparoscopia y robótica en la cistectomía radical.

El acceso laparoscópico se caracteriza por una menor agresión quirúrgica que asocia un menor sangrado, menor tasa de transfusiones y menor necesidad de analgesia con una estancia menor<sup>83</sup>, sin embargo esto no siempre se correlaciona con una menor tasa total de complicaciones<sup>84</sup>. En una revisión reciente de las mayores series publicadas de cistectomías laparoscópicas se

pone de manifiesto la dificultad de establecer conclusiones por la falta de estandarización de las complicaciones, lo que impide establecer una conclusión definitiva del papel de este acceso en la cistectomía<sup>85</sup>, Por otra parte los estudios comparativos entre los distintos accesos en la cistectomías sólo permiten establecer criterios de “no inferioridad” del acceso mínimamente invasivo frente a la CRA.

Los dos estudios aleatorizados publicados, no exentos de sesgos, no permiten establecer una diferencia significativa en la tasa de complicaciones entre la CRA y la cirugía mínimamente invasiva<sup>86,87</sup>: En el estudio randomizado CORAL, comparan por vez primera el abordaje abierto, laparoscópico y robótico, sin encontrar diferencias significativas en la tasa de complicaciones a 90 días postoperatorios, aunque si establecen una tendencia a una menor tasa de complicaciones evaluado a 30 días postoperatorio en el grupo de laparoscopia. Bochner diseña un estudio randomizado evaluando de forma prospectiva complicaciones a 90 días entre abordaje abierto y robótico a la cistectomía radical, no encuentran diferencias significativas entre ambos al intentar establecer una diferencia de un 20% en la tasa de complicaciones. Ambos estudios si que encuentran en los subanálisis, una menor tasa de sangrado y estancia postoperatoria en los abordajes mínimamente invasivos (laparoscopia, robótica) a expensas de un mayor tiempo quirúrgico.

Otros autores<sup>88</sup> recientemente en una serie comparativa entre CRL y CRA, observaron una mejora en la tasa de transfusiones perioperatoria y menor tasa de infecciones de herida y evisceración en las CRL frente a las CRA, sin observar una menor tasa de complicaciones totales a 90 días.

Un estudio riguroso de las complicaciones quirúrgicas, no sólo deben recoger una adecuada sistemática y estandarización de las complicaciones<sup>89</sup>, sino deben estar identificadas por el tipo de cirugía realizada<sup>90</sup>

#### **1.4.5.2. Resultados oncológicos. Factores pronósticos. Seguimiento.**

Con respecto a los resultados oncológicos, el tumor vesical musculoinvasivo tiene un pobre pronóstico sin tratamiento, <15% de supervivencia a los 2 años, sin embargo, con tratamiento mediante cistectomía radical se obtiene globalmente un 60% de supervivencia cáncer específica a 5 años. La tasa de supervivencia global es de aproximadamente un 45% con un periodo libre de recurrencia a diez años del 50-59%, sin cambios en la última década.

#### **Resultados oncológicos según acceso quirúrgico: laparoscópico o abierto.**

La seguridad oncológica del acceso laparoscópico en el tratamiento del carcinoma urotelial vesical mediante cistectomía radical, es motivo de controversia, especialmente en los tumores vesicales no órgano-confinados. Las guías clínicas de urología en las versiones 2017 de la EAU<sup>77</sup> y AUA<sup>78</sup>, establecen un uso limitado de las técnicas mínimamente invasivas en el tratamiento de esta enfermedad, a la luz de la publicación de casos de patrones de diseminación tumoral anómalos asociados al abordaje laparoscópico<sup>91</sup>.

Los datos de control oncológico disponibles en la cistectomía con acceso laparoscópico son limitados por la escasez de estudios con suficiente potencia que permitan establecer datos comparables con el estándar: CR abierta.

Los datos publicados correspondientes a estudios no randomizados <sup>92 93 94</sup> ofrecen resultados oncológicos superponibles a las series clásicas de cirugía abierta.<sup>95</sup> El Bladder Cancer Collaborative Group estableció los criterios oncológicos de calidad en la cistectomía radical establecidos por la presencia de unos márgenes quirúrgicos <10% en pT0-2 y <15% en pT3-4, y la obtención entre 10 y 14 ganglios linfáticos en la linfadenectomía.<sup>96</sup>

Del estudio randomizado CORAL, se ha publicado recientemente los resultados a largo plazo de supervivencia: Khan<sup>97</sup> analiza los resultados de supervivencia libre de recurrencia, cáncer específico y global a 5 años de un total de 60 pacientes randomizados a abordaje abierto, laparoscópico o robótico. Este estudio no encuentra diferencias significativas entre los distintos abordajes. Sin embargo, como apuntan los autores, se necesitarán estudios con mayor muestra para poder concluir la equivalencia en términos de supervivencia entre la cirugía abierta y la mínimamente invasiva.

Los resultados oncológicos de la cistectomía radical en el tumor vesical dependen fundamentalmente de la biología del tumor y del estadiaje patológico. Pero también se han descrito otros factores que influyen como son, los márgenes quirúrgicos <sup>98</sup> y la linfadenectomía realizada<sup>99</sup>. Estos factores son en gran parte dependientes del tipo de cirugía y por tanto, teóricamente modificables. El papel del abordaje quirúrgico es una variable todavía no claramente definida. Sin duda, el resultado oncológico tras la cistectomía es multifactorial, influye el estado basal del paciente, las características del tumor y factores asociados a la técnica: se han identificado la anemia y transfusión sanguínea perioperatoria y las infecciones abdominales como favorecedoras de una peor respuesta inmune frente al tumor además, de asociarse a una técnica

quirúrgica más “subóptima”, favorecedor de mayor diseminación tumoral y por tanto, tener un impacto en la supervivencia<sup>100</sup>. También una peor función renal, como en casos de hidronefrosis previa a la cistectomía, se ha asociado a un peor pronóstico oncológico, al aumentar las recurrencias por alteración de la inmunidad<sup>74</sup>.

### **Factores pronósticos.**

El estadiaje patológico (pTN) es el principal factor pronóstico de la enfermedad, así la supervivencia a 5 años en series contemporáneas es del 67% para pT2, 35% para pT3 y 27% para pT4 <sup>82</sup> Algunos estudios confieren al número de ganglios afectados sobre el total resecados en la linfadenectomía (densidad ganglionar) un factor pronóstico en la supervivencia global. Sin embargo, resulta difícil de aplicar por la gran variabilidad en el número de ganglios identificados tras la linfadenectomía, debido a ser dependiente del cirujano y también del patólogo.<sup>101</sup>

Además, otros parámetros histopatológicos se asocian al pronóstico tumoral tras cistectomía radical: el más importante es la presencia histológica de invasión linfovascular, presente en el 35% de los pacientes, se correlaciona con un riesgo 1,5 veces mayor de recurrencia y mortalidad por cáncer, independientemente del estadio patológico y la quimioterapia perioperatoria. <sup>102</sup> La presencia concomitante de CIS (carcinoma in situ) se asocia a mayor riesgo de recurrencia y de mortalidad cáncer específica , aunque sólo en tumores organoconfinados.<sup>103</sup> La localización del tumor también tiene factor pronóstico, los tumores localizados en trigono y cuello vesical se asocian a un mayor riesgo de afectación ganglionar.<sup>104</sup>

La presencia elevada de marcadores de inflamación sistémica, como la proteína C reactiva se asocia a peor pronóstico en el cáncer vesical y también en otros cánceres.

### **Seguimiento.**

El tipo de seguimiento se basaría en, por una parte en la identificación de recurrencia tumoral y de su manejo posible y por otra , en la evaluación funcional según la derivación urinaria realizada.<sup>105</sup>

El modo, periodicidad y duración del seguimiento en pacientes tras cistectomía radical por carcinoma vesical músculo invasivo no está claramente definido, debido a que, aunque parece que el diagnóstico de la recurrencia asintomática se asocia a mejor pronóstico, el tratamiento de la recurrencia es poco efectivo.

Con respecto a la recurrencia, existen varios tipos: local, a distancia y urotelial. La recurrencia local es la que aparece en partes blandas del lecho de la cistectomía o en ganglios pélvicos. El riesgo de recurrencia pélvica es del 5-25% especialmente durante los primeros 24 meses postcistectomía. Los factores de riesgo identificados son el estadiaje patológico, la extensión de la linfadenectomía, presencia de márgenes quirúrgicos y la quimioterapia perioperatoria.<sup>106</sup> La recurrencia a distancia ocurre en el 50% de los pacientes con cáncer vesical músculo invasivo tras cistectomía radical. La mayoría de los casos ocurren en los primeros 24 meses. Los lugares más frecuentes de recurrencia a distancia son la afectación ganglionar y visceral en pulmón, hígado y hueso .Al igual que en la recurrencia local, el estadiaje patológico es el principal factor de riesgo de recurrencia a distancia: en estadios pT3/4 el riesgo es del 32 al 62% y con afectación ganglionar (pN+) es de 52-70%.<sup>107</sup> Los pacientes con recurrencia tienen un mal pronóstico. Después de



recurrencia pélvica, incluso con tratamiento, la mediana de supervivencia es entre cuatro y ocho meses después del diagnóstico. El manejo de la recurrencia local suele ser multimodal, basado en una combinación de quimioterapia, radiación y cirugía.<sup>108</sup> El pronóstico es aún peor en pacientes con recurrencia a distancia, la mediana de supervivencia de los pacientes aún tratados con quimioterapia basada en platino es de 9-26 meses.<sup>109</sup>

La recurrencia urotelial tras cistectomía radical se puede localizar en:

- 1- La uretra: la incidencia es del 4,4% Los factores de riesgo de los tumores uretrales secundarios son la presencia de afectación uretral y del cuello de la vejiga (en mujeres). El manejo de la recurrencia uretral asocia la realización de una uretrectomía. La identificación asintomática de una recidiva uretral asocia mejor pronóstico que en los pacientes con sintomatología, por lo que en pacientes con riesgo de recurrencia uretral se debe hacer una evaluación de la uretra mediante lavado uretral y citología de orina.<sup>103</sup>
- 2- El tracto urinario superior: aparece en el 4-10% de los pacientes tras cistectomía radical. La multifocalidad aumenta el riesgo de recurrencia en tres veces, mientras que los márgenes ureterales o uretrales positivos aumentan el riesgo por siete.<sup>110</sup> La mediana de supervivencia tras recurrencia uroteliales es de 10-55 meses, y el 60-67% de los pacientes mueren de enfermedad metastásica.

En base a todo lo expuesto, el seguimiento del paciente post-cistectomía radical según recomendación, aunque con bajo nivel de evidencia, de las guías clínicas de la EAU, se realizaría mediante TAC cada 4 meses en el primer año, cada 6 meses hasta el tercer año y una anual a partir de entonces,

fundamentalmente para los tumores con enfermedad local avanzada o para aquellos que ya presentan afectación linfática en el momento de la cirugía<sup>77</sup>.

Como conclusión se puede afirmar que no existe un consenso en el seguimiento de estos pacientes. En la actualidad, se tiende a individualizar el seguimiento en base a factores pronósticos de la enfermedad y, la edad y comorbilidad del paciente.<sup>111</sup>

Desde 2007 hay un creciente interés, a la vista del número de publicaciones, sobre la cistectomía radical mínimamente invasiva laparoscópica y especialmente robótica. Sin embargo, a diferencia de otras patologías urológicas, como en el cáncer renal, el número de publicaciones sobre el acceso abierto no ha disminuido en los últimos años. A pesar del atractivo quirúrgico de la cistectomía radical laparoscópica, la dificultad técnica y la alta morbilidad inherente de la cistectomía junto a la ausencia actualmente de datos concluyentes sobre un claro beneficio del acceso mínimamente invasivo, explican que ambos accesos quirúrgicos “convivan” en la práctica urológica actual<sup>112</sup>.

## **2 – JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

## 2.1. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de vejiga infiltrante, sigue siendo un desafío para el urólogo, porque a pesar de los enormes avances en las técnicas quirúrgicas, los cuidados perioperatorios y tratamientos sistémicos (quimioterapia e inmunoterapia) seguimos teniendo casi la misma supervivencia que décadas atrás. Mucho resta por conocer de la historia natural del cáncer de vejiga. La cistectomía radical sigue siendo el eje central del tratamiento. Tal vez conociendo lo que sucede con nuestros pacientes, aún con las limitaciones de los estudios retrospectivos y ante las dificultades para realizar estudios prospectivos, podremos aprender algo de los distintos abordajes de esta técnica quirúrgica. Sin embargo, a pesar de los avances del manejo quirúrgico, esta cirugía mantiene una alta mortalidad (rango 0%-8%) y elevada morbilidad perioperatoria (rango 30%-60%), es por ello el interés de muchos grupos en introducir el abordaje laparoscópico en la cistectomía, con el objetivo de reducir la morbilidad, como ya se ha demostrado en la cirugía renal.

Desde el inicio del desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva en la cistectomía radical, varios son los puntos de controversia: la reproductibilidad de la técnica, la seguridad oncológica (márgenes, diseminación tumoral..) y la posibilidad de realizar una linfadenectomía pélvica adecuada todo ello comparado con la cirugía abierta. La derivación urinaria ha sido descrita tanto por vía extracorpórea, es decir reproduciendo la vía abierta, como intracorpórea (vía laparoscópica). Ésta última, es difícilmente reproducible y además asocia mayor tiempo quirúrgico y una mayor tasa de complicaciones. Por lo que la mayoría de los grupos quirúrgicos, incluido el nuestro, la realizan por vía

extracorpórea. Tan sólo la cirugía robótica ha podido reproducir adecuadamente la derivación urinaria enteramente por vía intracorpórea.

La implantación de un nuevo abordaje quirúrgico resulta complejo debido a la dificultad de diseñar estudios (ensayos clínicos) que permitan compararlo con el considerado como estándar. Ello explica la consideración en las guías clínicas europeas de la cistectomía mínimamente invasiva como, una técnica experimental, a pesar de haber transcurrido casi dos décadas de la publicación de la cistectomía mínimamente invasiva estandarizada, primero laparoscópica en el año 2000 por Gill <sup>67</sup> y posteriormente robótica<sup>68</sup>. Novara<sup>113</sup> apunta la dificultad técnica de la cistectomía, la escasez de estudios prospectivos que la avalen frente a la cistectomía abierta y las dudas surgidas en la reproductibilidad de la técnica como causas que han dificultado la implementación de la cirugía mínimamente invasiva en la cistectomía radical. Varios han sido los autores que durante estas dos décadas han expresado sus dudas con respecto a la eficacia de la CRL<sup>114,115</sup> e incluso, la seguridad oncológica por los riesgos teóricos de diseminación del tumor de urotelio asociados al neumoperitoneo de la técnica laparoscópica<sup>116</sup>. Todas estas dudas se ven reflejadas en la escasa difusión de la cistectomía mínimamente invasiva en el mundo: sólo un 20% de todas las cistectomías realizadas en EE.UU. en 2016 se realizaron mediante cirugía mínimamente invasiva. En España en el año 2013 sólo el 10% de todas las cistectomías fueron laparoscópicas o robóticas <sup>79</sup>.

La validación de una nueva técnica quirúrgica se basa en demostrar: eficacia, ventajas en morbilidad frente al estándar y reproductibilidad de la misma. Es precisamente la dificultad técnica del abordaje laparoscópico, en una cirugía ya

de por si compleja como la cistectomía, y por tanto su reproductibilidad frente al abordaje estándar abierto, el principal escollo para la implementación en muchos centros.

## 2.2 - HIPÓTESIS

La cistectomía radical es una técnica quirúrgica gravada con una elevada morbi-mortalidad postoperatoria. La vía de abordaje laparoscópica a la cistectomía intenta disminuir las complicaciones sin que por ello disminuya la efectividad oncológica de la técnica, medido en supervivencia cáncer-específica.

En la actualidad no existe mucha evidencia sobre cuál es la mejor vía de acceso a la cistectomía<sup>117,118,83</sup>. Estos estudios concluyen que el abordaje laparoscópico a la cistectomía es una alternativa eficaz al abordaje abierto.

Por lo tanto, se puede presuponer que ambos abordajes tienen la misma efectividad (capacidad de lograr el resultado deseado o esperado en condiciones reales).

En este estudio retrospectivo y con dos cohortes: una con abordaje abierto y otra con abordaje laparoscópico a la cistectomía, realizado en condiciones de práctica clínica habitual, se pretende evaluar la hipótesis de que ambos abordajes presentan la misma efectividad, o si por el contrario uno de los dos tratamientos es superior al otro.

Por lo tanto, podemos definir conceptualmente que la:

- **Hipótesis nula (H0)**, es que la efectividad de ambos tratamientos es la misma.

- **Hipótesis alternativa (H1)**, es que uno de los tratamientos presenta mayor efectividad.

## **2.3. - OBJETIVOS**

### **2.3.1 - Objetivo principal:**

Comparación de la efectividad del abordaje laparoscópico frente al abierto para la cistectomía radical en los pacientes con cáncer de vejiga.

Desde el punto de vista operativo este beneficio de uno de los dos tratamientos se debe de traducir en un aumento estadísticamente significativo de los siguientes parámetros:

- Tiempo de utilización de quirófano.
- Complicaciones en el postoperatorio.
- Estancia hospitalaria postoperatoria.
- Estado de los márgenes de resección quirúrgicos.
- Evolución oncológica:
  - Recurrencia.
  - Supervivencia global.
  - Supervivencia cáncer específica.

### **2.3.2 - Objetivos secundarios:**

- Análisis de la experiencia de la cistectomía radical laparoscópica.





### **3 – MATERIAL Y MÉTODO.**

### **3. MATERIAL Y MÉTODO:**

#### **3.1. Periodo de estudio**

Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha realizado un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga y tratados con cistectomía radical en el periodo de tiempo 2003-2016, en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

#### **3.2. Obtención de los datos.**

De la base de datos de cistectomías del Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (712 pacientes entre 1986-2016), se han extraído los pacientes intervenidos de forma consecutiva entre 2003 y 2016, actualizándose los datos de supervivencia en enero del 2018.

#### **3.3. Población del estudio.**

Se identificaron 393 pacientes. Con abordaje abierto en 197(50,1%) casos intervenidos entre 2003-2016 y 196(49,9%) con abordaje laparoscópico entre 2006-2016.

#### **3.4. Indicaciones para la cistectomía.**

Se indicó la cistectomía en los pacientes con carcinoma vesical infiltrante (cT2 o superior), en el tumor no infiltrante (cTa-T1) incontrolable endoscópicamente, en el carcinoma “in situ” (cTis) resistente a BCG y en la persistencia o recurrencia de los tumores vesicales infiltrantes tratados con radioterapia radical.

### **3.5. Técnica de la cistectomía:**

La preparación preoperatoria ha ido cambiando con el tiempo. Hasta el año 2005 se realizó un lavado anterógrado del intestino con manitol oral al 10%<sup>119</sup>. En el año 2006 se dejó de hacer preparación mecánica del intestino y se introdujo progresivamente el protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)<sup>120</sup>. Desde el año 2015 participamos, junto con otros 12 centros de la Comunidad de Madrid en un estudio prospectivo no aleatorizado denominado PRO-RAC (Programa de Recuperación Acelerada en Cistectomía Radical).

En todos los pacientes con abordaje laparoscópico la derivación urinaria se realizó de forma extracorpórea, reproduciendo la técnica de derivación de la cirugía abierta.

En los hombres se realizó una cistoprostatovesiculectomía, incluyéndose el uraco y el peritoneo visceral de la cúpula y cara posterior de la vejiga. En las mujeres se realizó una exenteración pelviana anterior (cistectomía, histerectomía y anexectomía bilateral) incluyéndose el uraco, el peritoneo visceral de la cúpula y cara posterior de la vejiga y los 2/3 de la cara anterior de la vagina, excepto cuando se realizó una sustitución vesical como derivación urinaria o la paciente solicitó la conservación vaginal.

La linfadenectomía (LFD) en el grupo de CRA fue estándar en el 91,8% de los pacientes y en la CRL fue ampliada en el 98,4%. En 18 (4,8%) pacientes no se realizó LFD por distintos motivos: decisión intraoperatoria por morbilidad del paciente o por presencia de importante fibrosis en pacientes con Radioterapia previa, etc.

Se consideró linfadenectomía estándar aquella que incluía los ganglios linfáticos perivesicales, obturadores, hipogástricos e ilíacos externos y linfadenectomía ampliada la que además de los ganglios anteriores incluyó los ganglios de la ilíaca común y los presacros<sup>121</sup>

La uretrectomía en el mismo acto quirúrgico se realizó cuando existía carcinoma “in situ” difuso o en la uretra prostática y/o afectación tumoral del cuello vesical o de la próstata.

En la cirugía abierta la cistectomía se realizó de la forma convencional<sup>122</sup>. La técnica de cistectomía abierta está consolidada en nuestro servicio realizándola tanto los staff como los MIR. En la Tesis Doctoral del Dr. Monzó<sup>123</sup> (ex-MIR de nuestro servicio) la proporción de cistectomías realizadas por los MIR fue del 36% (cistectomías realizadas entre 1986-2005).

La cistectomía laparoscópica se realiza de forma reglada según la técnica descrita por Gill en el año 2000: abordaje transperitoneal con identificación y clipaje de ambos uréteres de forma distal, apertura del espacio rectovesical y disección lateral hasta la fascia endopélvica, lateral de los ligamentos umbilicales, clipaje y/o sellado de los pedículos vasculares vesicales y prostáticos (en la mujer se realiza también histerectomía y ooforectomía). Por último se realiza la disección anterior y control de la uretra distal con clipaje de la misma y el embolsado de la pieza quirúrgica. La cirugía continúa con una linfadenectomía pélvica bilateral que también se embolsa. La cirugía finaliza con derivación urinaria de forma extracorpórea.

La cistectomía radical laparoscópica se introdujo en nuestro servicio en el año 2006 y ha sido realizada desde entonces por dos staff.

### **3.6. Estudio anatomopatológico y clasificación:**

El espécimen quirúrgico fue analizado en el servicio de Anatomía Patológica según el protocolo al uso.

Para el estudio los pacientes fueron reclasificados según la clasificación TNM de la UICC (7ª edición) del año 2009<sup>124</sup>.

### **3.7. Tratamiento adyuvante.**

La quimioterapia adyuvante (QTAdy) se administró a los pacientes con un estadio patológico local pT3 o mayor y/o pN+. Se administró una poliquimioterapia basada en el platino. Desde el año 2000 se fue sustituyendo paulatinamente el régimen MVAC administrado con anterioridad por la combinación de cisplatino + gemcitabina. En los pacientes con insuficiencia renal crónica o contraindicación a cisplatino se utilizó carboplatino.

### **3.8. Seguimiento.**

Los pacientes fueron seguidos en la consulta externa al mes del alta, a los 3 meses y cada 6 meses hasta el 5º año, posteriormente se les realizó un seguimiento anual.

En cada visita se le realizó exploración física y analítica hemática. La periodicidad en la realización de pruebas de imagen, TAC toracoabdominopélvico, orientadas a detectar de forma precoz la recurrencia y la repercusión de la derivación urinaria sobre el funcionalismo renal, variaron durante el periodo de estudio según las recomendaciones de la literatura.

### **3.9. Descripción de las variables estudiadas.**

De cada uno de los pacientes incluidos en la serie se recogieron las siguientes variables para su estudio.

#### **3.9.1. Variables demográficas.**

- Edad en años (fecha de cirugía – fecha de nacimiento)
- Sexo (hombre/mujer).

#### **3.9.2. Variables clínicas.**

- Enfermedades asociadas. Para facilitar su manejo estadístico se clasificaron según la clasificación pronóstica de Charlson<sup>125</sup> y posteriormente se calculó el índice de comorbilidad mediante la suma de la puntuación<sup>126</sup>:
  - Infarto de miocardio – 1 punto.
  - Insuficiencia cardíaca – 1 punto.
  - Enfermedad arterial periférica – 1 punto.
  - Enfermedad cerebrovascular sin o con mínimas secuelas – 1 punto.
  - Deterioro cognitivo – 1 punto.
  - Enfermedad respiratoria crónica – 1 punto.
  - Enfermedad del tejido conectivo – 1 punto.
  - Úlcera gastroduodenal – 1 punto.
  - Hepatopatía crónica leve – 1 punto.
  - Diabetes sin complicaciones – 1 punto.
  - Hemiplejia – 2 puntos.
  - Insuficiencia renal crónica moderada-severa (incluyen pacientes en hemodiálisis o creatinina > 3 mgr/dl) – 2 puntos.
  - Diabetes con lesión de órganos diana – 2 puntos.
  - Tumor o neoplasia sólida sin metástasis – 2 puntos.
  - Leucemias – 2 puntos.
  - Linfoma – 2 puntos.

- Hepatopatía crónica moderada/severa con hipertensión portal – 3 puntos.
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis – 6 puntos.
- HIV definido no incluye portadores asintomáticos – 6 puntos.

Según el índice de comorbilidad podemos clasificar a los pacientes en:

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos.
  - Comorbilidad baja: 2 puntos.
  - Comorbilidad alta:  $\geq 3$  puntos.
- Los paciente fueron clasificados preoperatoriamente según el sistema de clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA) en:
    - ASA I – Paciente sano.
    - ASA II – Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
    - ASA III - Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas, insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc
    - ASA IV - Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
    - ASA V - Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.
  - Existencia de:
    - Radioterapia pélvica previa.

- Quimioterapia previa.
- Hidronefrosis previa.

### **3.9.3. Características clínicas del tumor.**

A todos los pacientes se les realizó una RTU de la neoformación vesical con el objetivo de filiar histológicamente el tumor, el grado histológico y el grado de la infiltración local de la pared (cT). Como estudio de extensión tumoral se les realizó un TAC.

Se recogieron las siguientes variables:

- Variedad histológica.
- Grado citológico.
- Estadio local (cT)
- Existencia de afectación ganglionar en la TAC (cN)
- Existencia de metástasis a distancia en la TAC (cM)
- Estadificación clínica según la clasificación de la TNM de la UICC del año 2009.

### **3.9.4. Variables en relación con la cirugía**

- Fecha de cirugía.
- Tipo de cistectomía: abierta o laparoscópica.
- Tipo de cirujano: staff o residentes (MIR)
- Duración de la cistectomía.
- Transfusión intraoperatoria.
- Realización o no de linfadenectomía.
- Tipo de derivación urinaria realizada.
- Existencia de cirugía asociada por otra patología.



### **3.9.5. Complicaciones postquirúrgicas.**

Las complicaciones postquirúrgicas se agruparon según la clasificación de Clavien-Dindo<sup>127</sup>:

- Grado I – Cualquier desviación del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico o endoscópico o radiología intervencionista.
- Grado II – Complicación que requiere tratamiento con fármacos, transfusión hemática o nutrición parenteral.
- Grado III – Complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o intervencionismo radiológico.
- Grado IV – Complicación que requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Grado V – Exitus

### **3.9.6. Variables anatómo-patológicas.**

- Grado citológico (G1, G2 y G3)
- Estadio patológico (pT).
- Existencia o no de afectación tumoral ganglionar linfática (pN).
- Estadificación patológica (TNM-UICC 2009).

### **3.9.7. Seguimiento y evolución.**

- Situación en el momento de la última revisión.
  - Vivo sin enfermedad.
  - Vivo con enfermedad (recidiva).
  - Muerto por cáncer vesical.
  - Muerto por 2º tumor.
  - Muerto por otras causas.
- Seguimiento de la serie (fecha revisión-fecha de cirugía).

- Supervivencia global (fecha de cirugía – fecha de última revisión o fecha de exitus).
- Supervivencia cáncer específica en los pacientes que fallecieron a casusa del tumor (fecha de cirugía – fecha del exitus debido al tumor de vejiga).
- Supervivencia libre de recurrencia.
  - Tiempo desde la cirugía fecha diagnóstico recurrencia – fecha cirugía).

### **3.10. Confidencialidad de los datos.**

La información recogida para el estudio será tratada siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 03/2018 de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantías digitales (así como en su reglamentación posterior), el RGCDL-D 2016/679 y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

### **3.11. Análisis estadístico.**

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (mediana y rango intercuartílico - IQR) y cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes).

Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas el test de Anova.

Para evaluar las variables que influyen en la duración del tiempo quirúrgico y de la estancia media se ha utilizado una regresión lineal múltiple.

El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para el cálculo de la supervivencia. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se ha utilizado el test de long-rank.

La relación entre la vía de abordaje quirúrgica y las complicaciones se ha realizado mediante un análisis uni y multivariante utilizando para ello una regresión logística binaria.

La relación entre la vía de abordaje quirúrgica y la supervivencia cáncer específica se ha realizado mediante un análisis uni y multivariante utilizando para ello una regresión de Cox (modelo de riesgos proporcionales).

La significación estadística se consideró cuando existió una  $p < 0,05$ . Cuando la  $p$  era mayor de 0,05 y menor o igual a 0,1 se consideró que existía una tendencia a la significación estadística.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.



## **4 – RESULTADOS.**

#### 4.1. ANÁLISIS DE LA SERIE.

##### 4.1.1. Variables demográficas:

##### 4.1.1.1. Distribución por edad y sexo:

La mediana edad fue de 70(IQR 62-76) y 351(89,3%) casos fueron varones.

##### 4.1.1.2. Patologías asociadas en el momento del diagnóstico:

El 77,4%(304) de los pacientes presentaron patología asociada (comorbilidad).

Su distribución según el sistema afectado se describe en la tabla II

Tabla II: Distribución por patología previa(*)		
SISTEMA AFECTADO	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes Mellitus	52	13,2%
Cardiovascular	187	47,6%
Respiratorio	58	14,8%
Digestivo	39	9,9%
Neurológico	15	3,8%
Urinario	20	5,1%

(\*) – 67 pacientes presentaban afectación de más de un sistema

El 6% (24 pacientes) tenían una neoplasia previa distinta al cáncer de vejiga.

La mediana del índice de Charlson fue de 1(IQR 0-2) (tabla III)

Tabla III: Distribución del índice de Charlson		
Índice de Charlson	Frecuencia	Porcentaje
≤ 1	222	56,5%
2	85	21,6%
≥ 3	86	21,9%

La distribución según la según la clasificación de la American Society of Anesthesiologist se detalla en la tabla IV:

**Tabla IV: Distribución según la clasificación ASA**

<b>Clasificación ASA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>ASA 1</b>	35	8,9%
<b>ASA 2</b>	213	54,2%
<b>ASA 3</b>	137	34,9%
<b>ASA 4</b>	5	1,3%
<b>Desconocido</b>	3	0,8%

#### **4.1.2. Tratamientos oncológicos recibidos por otros tumores:**

El 4,6(18 pacientes) recibieron antes de la RTU quimioterapia sistémica por otros tumores. El 7,1%(28 pacientes) recibió radioterapia pélvica previa a la RTU por otros tumores (ginecológicos, próstata o recto)

#### **4.1.3. Estadificación clínica.**

Después de la realización de la resección transuretral (RTU) la estirpe histológica se refleja en la tabla V

**Tabla V: Estirpe histológica post-RTU**

<b>Histología post-RTU</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Urotelial</b>	371	94,4%
<b>Epidermoide</b>	6	1,5%
<b>Microcítico</b>	4	1%
<b>Adenocarcinoma</b>	2	0,5%
<b>Sarcoma</b>	2	0,5%
<b>Otros</b>	3	0,8%

El 91,6%(360 casos) presentaron un alto grado citológico (G3). El 69,5%(273 pacientes) presentaron un estadio T2, el resto de la estadificación local se detalla en la tabla VI.

Tabla VI: Estadificación local después de la RTU		
Estadio	Frecuencia	Porcentaje
<b>Tx</b>	9	2,3%
<b>Tis</b>	6	1,5%
<b>Ta</b>	6	1,5%
<b>T1</b>	59	15%
<b>T2</b>	273	69,5%
<b>T3</b>	11	2,8%
<b>T4</b>	29	7,4%

Después del estudio de extensión tumoral 56 (14,2%) pacientes se clasificaron como cN+ y 7 (1,8%) como cM+. En la tabla X se detalla la relación entre el estadio clínico local, ganglionar y a distancia (tabla VII).

Tabla VII: Comparación entre el estadio clínico local (cT), ganglionar (cN) y a distancia (cM).			
Estadio	cN0cM0	cN+cM0	cM1
<b>Tx</b>	9(100%)	0	0
<b>Tis</b>	6(100%)	0	0
<b>Ta</b>	4(66,7%)	2(33,3%)	0
<b>T1</b>	52(88,1%)	5(8,5%)	2(3,4%)
<b>T2</b>	232(85%)	36(13,2%)	5(1,8%)
<b>T3</b>	10(90,9%)	1(9,1%)	0
<b>T4</b>	19(65,5%)	10(34,5%)	0
	332(84,5%)	54(13,7%)	7(1,8%)

El 33,8% (133 pacientes) presentaron hidronefrosis, en 41(10,4%) pacientes afectando a ambas unidades renales. Se colocó nefrostomía previa a la cistectomía en 52(13,2%) pacientes.



#### 4.1.4. Tratamiento quirúrgico realizado.

Solo en 5(1,3%) pacientes se administró quimioterapia neoadyuvante.

La mediana del tiempo transcurrido entre la RTU y la cistectomía fue de 2(IQR 2-3) meses.

En 197(50,1%) el abordaje a la cistectomía fue abierto y en 196(49,9%) laparoscópico. En la Tabla VIII y en el gráfico 6 se pude ver la evolución del abordaje quirúrgico en el tiempo.

Tabla VIII: Distribución del tipo de abordaje a la cistectomía por años.		
Año	Abordaje Abierto	Abordaje Laparoscópico
2003	33(100%)	0
2004	29(100%)	0
2005	34(100%)	0
2006	31(88,6%)	4(11,4%)
2007	17(51,5%)	16(48,5%)
2008	20(50%)	20(50%)
2009	10(37%)	17(63%)
2010	4(21,1%)	15(78,9%)
2011	2(15,4%)	11(84,6)
2012	7(24,1%)	22(75,9%)
2013	1(5,6%)	17(94,4%)
2014	2(6,5%)	29(93,5%)
2015	3(10%)	27(90%)
2016	4(18,2%)	18(81,8%)

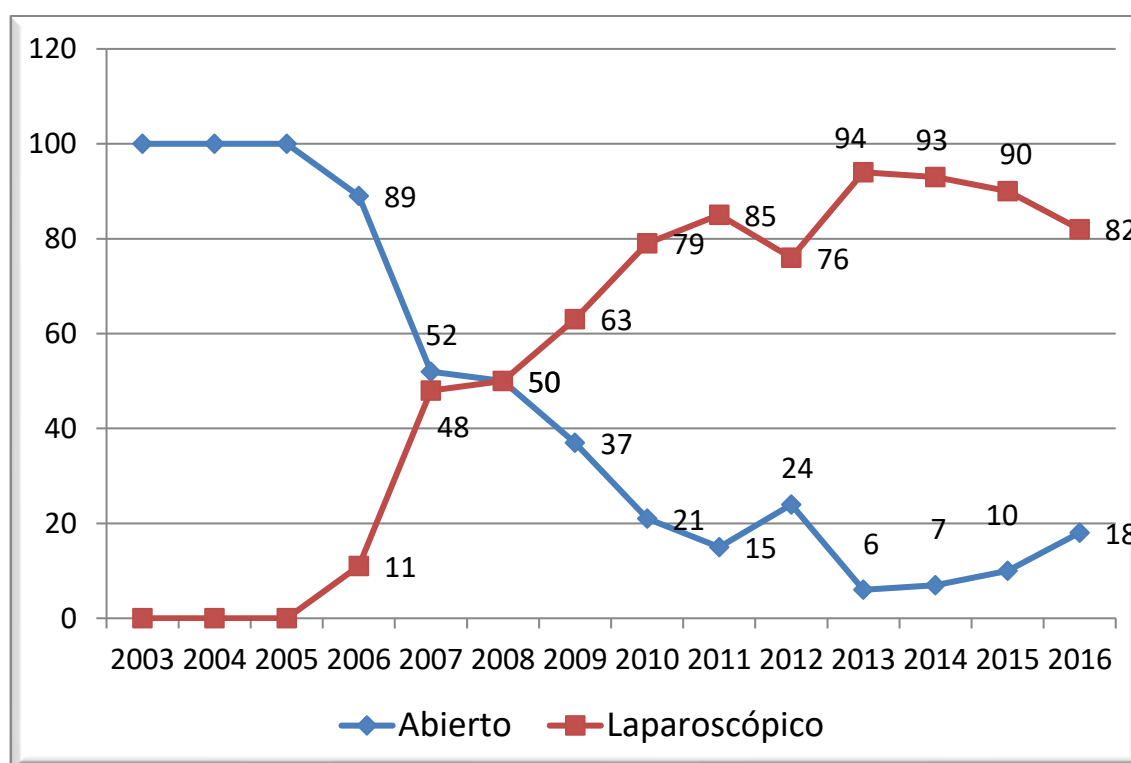


Gráfico 6 – Evolución del abordaje (abierto – laparoscópico) a la cistectomía según los años de la serie en porcentajes.

La mediana de duración de la cistectomía de la serie fue de 280(IQR 235-330) minutos.

En 120 (30,5%) pacientes se realizó transfusión de hemoderivados durante la cistectomía.

Se realizó linfadenectomía bilateral en todos los casos excepto en 22 (5,6%) pacientes en los cuales la cistectomía fue exclusivamente paliativa.

El 16%(63 pacientes) la cistectomía fue realizada por un médico interno residente (MIR).

Las derivaciones urinarias realizadas se detallan en el gráfico 7. En un paciente no se le realizó ninguna derivación por nefrectomía bilateral asociada.

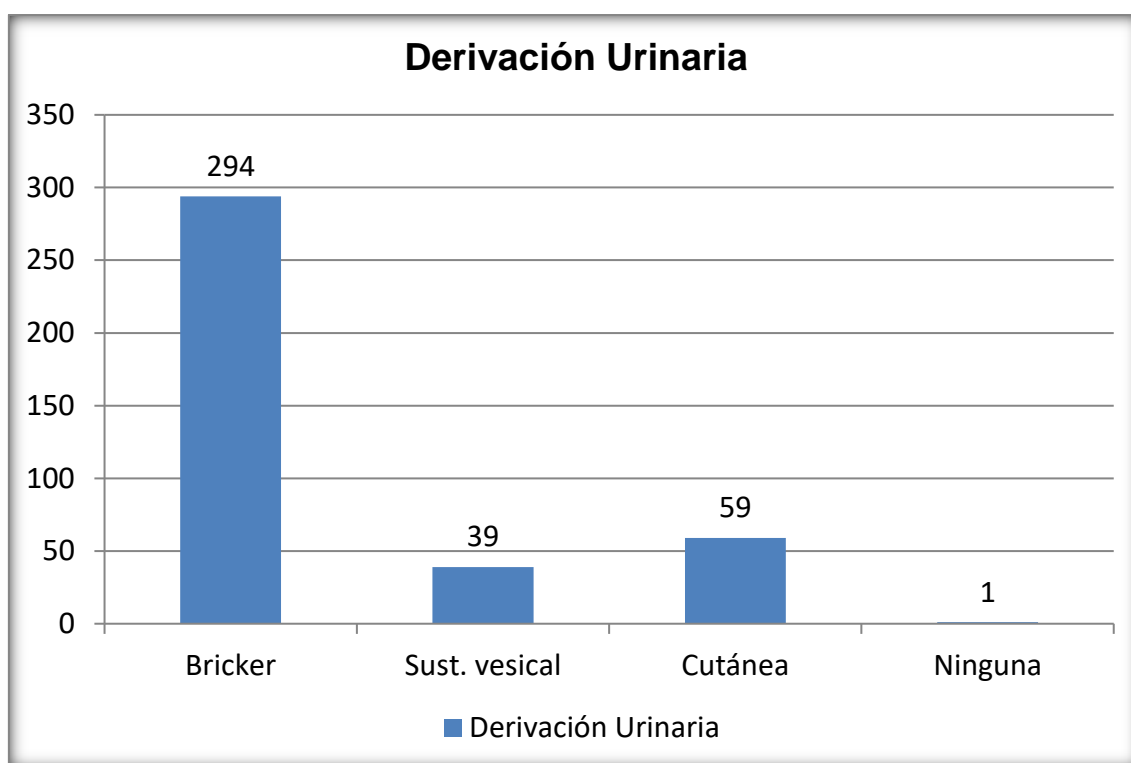


Gráfico 7 – Distribución de la derivación urinaria.

En 12(3%) pacientes se realizó una cirugía asociada a la cistectomía. La más frecuente fue la nefroureterectomía en 7(1,8%) casos y la uretrectomía en 5(1,3%) pacientes.

#### 4.1.5. Estadificación patológica.

El estadio patológico local más frecuente fue el pT3 en 125(31,8%), en la tabla IX se detallan los diferentes estadios patológicos.

Tabla IX: Estadificación local patológica después de la cistectomía (pT)		
Estadio	Frecuencia	Porcentaje
pT0	26	6,6%
pTa	17	4,3%
pT1	43	10,9%
pTis	9	2,3%
pT2a	24	6,1%
pT2b	45	11,5%
pT3a	73	18,6%
pT3b	51	13%
pT4a	91	23,2%
pT4b	14	3,6%

En la tabla X se detalla la relación existente entre el estadio clínico (cT) y el estadio patológico (pT):

Tabla X: Relación entre el estadio local clínico (cT) y el patológico (pT)					
	pT0	pTa-1-is	pT2	pT3	pT4
cTx	0	0	3(33,3%)	3(33,3%)	3(33,3%)
cTa-1-is	8(11,3%)	<b>30(42,3%)</b>	12(16,9%)	7(9,9%)	14(19,7%)
cT2	16(5,9%)	36(13,2%)	<b>52(19%)</b>	105(38,5%)	63(23,1%)
cT3	2(18,2%)	0	1(9,1%)	<b>7(63,6%)</b>	1(9,1%)
cT4	0	3(10,3%)	0	2(6,9%)	<b>24(82,8%)</b>
<b>Total</b>	26(6,6%)	69(17,6%)	68(17,3%)	125(31,8%)	105(26,7%)

De la tabla anterior se deduce que la exactitud de la estadificación local de la RTU fue del 28,7%. Siendo del 42,3% en los TVNMI, del 19% en los cT2, del 63,6% en los cT3 y del 82,8% en los cT4.

En 339(86,3%) el grado citológico en la cistectomía fue alto (G3).

En 124(33,4%) de los pacientes en los que se realizó linfadenectomía existía afectación de los ganglios linfáticos resecados. En los pacientes con tumor en

estadio pT4 el 50,5% presentaron afectación linfática. En la tabla XI se relaciona el estadio pT con el pN.

Tabla XI: Relación del estadio pT con el estadio pN			
Estadio	pN0	pN+	pNx
<b>pT0</b>	23(88,5%)	3(11,5%)	0
<b>pTa-1-is</b>	61(88,4%)	6(8,7%)	2(2,9%)
<b>pT2</b>	58(84,1%)	9(13%)	2(2,9%)
<b>pT3</b>	63(50%)	53(42,7%)	9(7,3%)
<b>pT4</b>	43(41%)	53(50,5%)	9(8,6%)
<b>Total</b>	247(62,8%)	124(31,6%)	22(5,6%)

En 35(8,9%) de los pacientes existió infiltración de los márgenes quirúrgicos de resección.

#### 4.1.6. Evolución postoperatoria.

El 64,1%( 252) de los pacientes presentaron algún tipo de complicación en el postoperatorio. Las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo se detallan en la tabla XII.

Tabla XII: Complicaciones según Clavien-Dindo		
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Grado I</b>	25	6,4%
<b>Grado II</b>	121	30,8%
<b>Grado IIIa</b>	17	4,3%
<b>Grado IIIb</b>	62	15,8%
<b>Grado IVa</b>	7	1,8%
<b>Grado IVb</b>	4	1,8%
<b>Grado V</b>	16	4,1%

Un 29%(114) de los pacientes tuvieron complicaciones graves (Clavien-Dindo  $\geq$ Grado III). La mortalidad postoperatoria fue del 4,1% (Clavien-Dindo grado V). Las complicaciones más frecuentes se detallan en la tabla XIII.

<b>Tabla XIII: Complicaciones más frecuentes</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Obstrucción intestinal</b>	8	2%
<b>Íleo adinámico</b>	58	14,8%
<b>Infección herida</b>	65	16,5%
<b>Sepsis urinaria</b>	39	9,9%
<b>Uropatía obstructiva</b>	4	1%
<b>Sepsis abdominal</b>	13	3,3%
<b>Evisceración</b>	48	12,2%
<b>Fístula urinaria</b>	21	5,3%
<b>Fístula intestinal</b>	24	6,1%
<b>Absceso pélvico</b>	24	6,1%
<b>Sepsis por catéter venoso central</b>	13	3,3%

El 35,3%(89) pacientes presentaron más de una complicación. El 21,9%(86) pacientes precisaron al menos una re-intervención quirúrgica debido a las complicaciones.

La mediana de estancia postoperatoria fue de 13(IQR 10-20) días.

#### **4.1.7. Seguimiento.**

El seguimiento no se pudo realizar en 18(4,6%) de los pacientes. En 16 casos por muerte en el postoperatorio por complicaciones y en 2 casos por pérdida después del alta de la cistectomía, estos pacientes se han excluido del seguimiento, por lo tanto quedan 375 pacientes.

A 188 (50,1%) pacientes se les administró quimioterapia adyuvante.

La mediana de seguimiento de la serie fue de 108(IQR 56-140,5) meses.

Durante el seguimiento 134(35,7%) pacientes presentaron al menos una complicación tardía relacionada con la cirugía de la cistectomía. La complicación más frecuente fue la estenosis de la anastomosis uretero-ileal (13,9%). En la tabla XIV se detallan las complicaciones más frecuentes.

<b>Tabla XIV: Complicaciones durante el seguimiento</b>	
<b>Complicaciones</b>	<b>N(%)</b>
<b>Estenosis uretero-ileal</b>	52(13,9%)
<b>Litiasis renal</b>	7(1,9%)
<b>Eventración pared abdominal</b>	15(4%)
<b>Hernia paraestomal</b>	24(6,4%)
<b>Obstrucción intestinal</b>	16(4,3%)
<b>Infecciones urinarias febriles</b>	18(4,8%)

En 68(36,2%) de los pacientes con complicaciones fue necesaria la realización de una intervención quirúrgica abierta o percutánea para tratar la complicación. Durante el seguimiento 51(13,6%) pacientes habían desarrollado un segundo tumor. Al final del seguimiento habían recidivado 197(52,5%) pacientes, de los cuales 166 (84,3%) habían fallecido por cáncer de vejiga, 16(8,1%) por otras causas y 15(7,6%) estaban vivos con recidiva.

La situación de los pacientes al final del seguimiento se detalla en la tabla XV.

<b>Tabla XV: Situación al final del seguimiento</b>	
<b>Situación</b>	<b>N(%)</b>
<b>Vivo libre de tumor</b>	132(35,2%)
<b>Vivo con recidiva</b>	15(4%)
<b>Muerto por cáncer de vejiga</b>	166(44,3%)
<b>Muerto por otras causas:</b>	62(16,5%)
• <b>Por patología benigna</b>	41(8,11%)
• <b>Por un 2º tumor</b>	21(5,6%)

#### 4.2. ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD ENTRE AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.

Al comparar las características basales de los pacientes de ambos grupos, observamos que los pacientes del grupo de laparoscopia presentaron de forma significativa mayor porcentaje de G3 en la RTU ( $p=0,019$ ) y un mayor porcentaje de cN+ ( $p=0,02$ ) en la estadificación clínica, como se puede observar en la tabla XVI.

Tabla XVI: Diferencias entre ambos grupos de estudio: Variables post-RTU			
Variable	Abierto(197)	Laparoscópico(196)	p
Edad (mediana)	70(IQR 62-75)	71,5(IQR 62-77)	0,19
Género: Varón	177(50,4%)	174(49,6%)	0,73
I. de Charlson	1(IQR 0-2)	1(IQR 0-2)	0,43
ASA:			0,12
• I	21(10,8)	14(7,1%)	
• II	110(56,7%)	104(53,1%)	
• III	59(30,4%)	77(39,3%)	
• IV	4(2,1%)	1(0,5%)	
Estadio cT:			0,38
• cTx	4(2%)	5(2,6%)	
• cTis	2(1%)	4(2%)	
• cTa	1(0,5%)	5(2,6%)	
• cT1	32(16,2%)	27(13,8%)	
• cT2	140(71,1%)	133(67,9%)	
• cT3	3(1,5%)	8(4,1%)	
• cT4	15(7,6%)	14(7,1%)	
Grado citológico:			0,019
• G2	23(11,7%)	10(5,1%)	
• G3	174(88,3%)	186(94,9%)	
Estadio cN:			0,02
• cN+	20(10,2%)	36(18,4%)	



• cN0	177(89,8%)	160(81,6%)	
<b>Estadio cM:</b>			0,71
• cM+	4(2%)	3(1,5%)	
• cM0	193(98%)	193(98,5%)	
<b>QT Neoadyuvante</b>	1(0,5%)	4(2%)	0,17
<b>RT pélvica previa</b>	18(9,1%)	10(5,1%)	0,12
<b>Hidronefrosis previa</b>	64(32,5%)	69(35,2%)	0,57

Al comparar las características durante la cirugía y los hallazgos patológicos después de la cistectomía entre ambos grupos de estudio. Los pacientes con abordaje laparoscópico presentaron de forma significativa menor incidencia de transfusión intraoperatoria ( $p=0,0001$ ), mayor porcentaje de cirujano staff ( $p=0,0001$ ), mayor porcentaje de derivación transintestinal ( $p=0,0001$ ), mayor número de ganglios resecados en la LFD ( $p=0,0001$ ) y un mayor porcentaje de pacientes con TVNMI ( $p=0,068$ ) pero sin llegar a la significación, como se puede observar en la tabla XVII.

**Tabla XVII: Diferencias entre ambos grupos de estudio: Variables post-Cistectomía**

<b>Variable</b>	<b>Abierto(197)</b>	<b>Laparoscópico(196)</b>	<b>p</b>
<b>Transfusión intraoperatoria</b>	84(45,4%)	36(18,5%)	0,0001
<b>Realizada por Staff</b>	129(68,6%)	181(97,8%)	0,0001
<b>Derivación urinaria intestinal</b>	151(77%)	182(92,9%)	0,0001
<b>Cirugía asociada</b>	13(7%)	7(3,6%)	0,14
<b>Grado citológico:</b>			0,92
• <b>G0</b>	13(6,6%)	13(6,6%)	
• <b>G2</b>	13(6,6%)	15(7,7%)	
• <b>G3</b>	171(86,8%)	168(85,7%)	
<b>Estadio pT:</b>			0,068
• <b>pT0</b>	13(6,6%)	13(6,6%)	
• <b>pTa-1</b>	24(12,2%)	45(23%)	
• <b>pT2</b>	41(20,8%)	28(14,3%)	
• <b>pT3</b>	62(31,5%)	63(31,6%)	
• <b>pT4</b>	57(28,9%)	48(24,5%)	
<b>Estadio pN+</b>	60(30,5%)	64(32,7%)	0,91
<b>Margen de resección afectado</b>	20(10,2%)	15(7,7%)	0,30
<b>Nº de ganglios resecados</b>	5(IQR 3-9)	11(IQR 7-15)	0,0001
<b>QT Adyuvante</b>	86(47%)	101(52,9%)	0,25

#### 4.3. ANÁLISIS DE LA DURACIÓN DE LA CISTECTOMÍA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE.

La mediana de duración de la cistectomía fue de 280(IQR 235-330) minutos. En el abordaje abierto fue de 265(IQR 225-300) minutos y en el laparoscópico de 310(IQR 255-370) minutos, existiendo una diferencia significativa en la duración entre ambos grupos de estudio ( $p=0,0001$ ).

La evolución de la duración de la cistectomía en el periodo de estudio se puede observar en el gráfico 8.

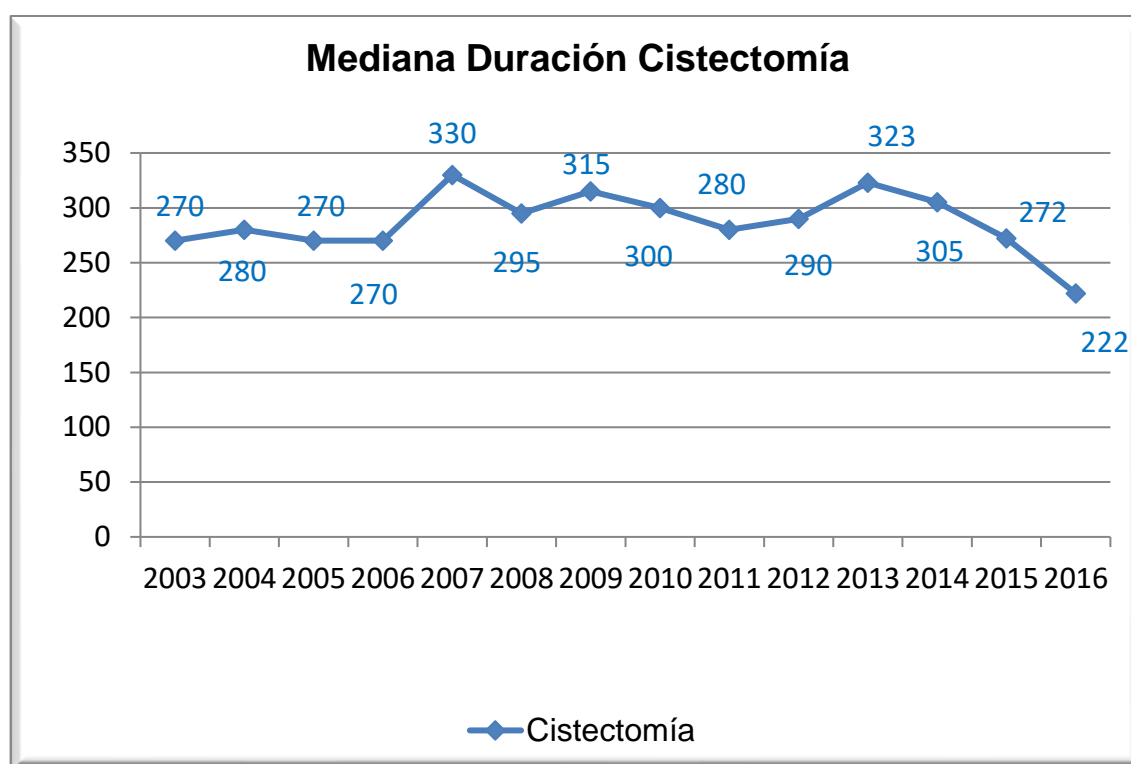


Gráfico 8 – Evolución en el tiempo de la mediana del tiempo de duración de la cistectomía de la serie.

La evolución de la duración de la cistectomía según la vía de abordaje en el periodo de estudio se puede observar en el gráfico 9.

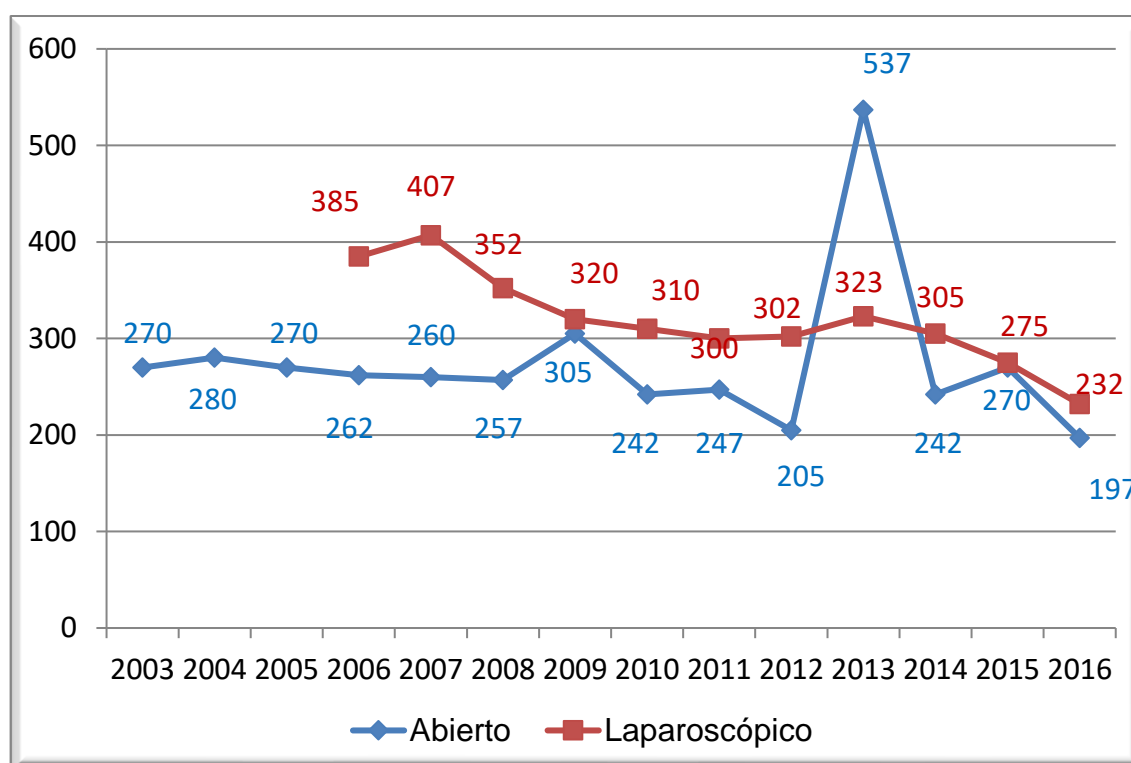


Gráfico 9 – Evolución en el tiempo de la mediana del tiempo de duración de la cistectomía según la vía de abordaje. En el año 2013 solo se realizó una cistectomía abierta.

Se puede observar que mientras la duración del abordaje abierto a la cistectomía se mantiene estable, no existiendo diferencias significativas ( $p=0,21$ ). La duración de la cistectomía laparoscópica disminuye durante el periodo 2006-2009 (curva de aprendizaje), manteniéndose estable en el periodo 2010-2014, para iniciar un descenso progresivo en el periodo 2015-2016.

Si comparamos la duración en estos 3 grupos para ambos grupos de estudio, observamos que las diferencias son significativas en los dos primeros periodos de tiempo desapareciendo en el último, como se puede observar en la tabla XVIII.

**Tabla XVIII: Comparación de la duración de la cistectomía según el abordaje en los distintos periodos del estudio**

Periodo de estudio	Abierta	Laparoscópica	p
<b>2006-2009</b>	270(IQR 225-300)	365(IQR 312-400)	0,0001
<b>2010-2014</b>	240(IQR 180-267)	305(IQR 259-366)	0,001
<b>2015-2016</b>	200(IQR 195-275)	263(IQR 217-300)	0,22

Para evaluar las variables que influyen en la duración del tiempo quirúrgico realizamos un análisis univariante. Al no existir en la literatura una definición clara de las posibles variables que influyen en el tiempo quirúrgico, hemos incluidos las que tienen una lógica que podrían influir en dicho tiempo, como se detalla en la tabla XIX.

**Tabla XIX: Análisis univariable de las variables que pueden influir en el tiempo quirúrgico**

Variable	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
<b>Género Mujer:</b>	311	98	135-555	295	0,06
<b>ASA 3-4:</b>	273	69,9	135-525	267,5	0,001
<b>Radioterapia previa</b>	270	66,5	185-510	260	0,16
<b>Hidronefrosis previa</b>	282	73,4	135-525	275	0,11
<b>Cirujano MIR</b>	273	56,1	135-420	270	0,06
<b>Derivación intestinal</b>	297	74,2	135-585	285	0,0001
<b>Cirugía asociada</b>	340	77,1	165-495	327,5	0,003
<b>Abordaje laparoscópico</b>	315,5	80,3	160-585	310	0,0001
<b>Estadio cT3-4</b>	281,2	68	180-537	275	0,43

Las variables relacionadas con la prolongación del tiempo quirúrgico son el ASA 3-4(p=0,001), la derivación transintestinal(p=0,0001), la existencia de otra cirugía en el mismo acto(p=0,003) y el abordaje laparoscópico(p=0,0001).

El género mujer presentó una importante tendencia a la significación ( $p=0,06$ ). Curiosamente las cistectomías realizadas por los MIR tuvieron una duración inferior a las realizadas por los Staff, con una tendencia a la significación estadística ( $p=0,06$ ), este hecho es debido a que los MIR realizaron las cistectomías menos complejas.

Las variables significativas y las que presentaron tendencia a la significación se incluyeron en el análisis multivariable. Se comportaron como factores predictores independientes de alargamiento de la cirugía el ser mujer ( $p=0,016$ ), el ser clasificado como ASA 3-4 ( $p=0,002$ ), la realización de una derivación urinaria transintestinal ( $p=0,0001$ ), la existencia de otro procedimiento quirúrgico asociado a la cistectomía ( $p=0,0001$ ) y el abordaje laparoscópico a la cistectomía ( $p=0,0001$ ), como se puede observar en la tabla XX.

Tabla XX – Análisis multivariable (regresión lineal múltiple) para la duración de la cistectomía.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	387,209	47,267		8,192	,000	294,241	480,178
Mujer	28,965	11,927	,118	2,428	,016	5,506	52,425
ASA 3-4	-24,684	7,890	-,155	-3,129	,002	-40,202	-9,165
MIR	-1,133	11,121	-,005	-,102	,919	-23,006	20,740
Intestinal	-41,493	11,335	-,188	-3,661	,000	-63,787	-19,199
Cirugía Asociada	-60,439	17,027	-,174	-3,550	,000	-93,929	-26,948
Acceso Laparoscópico	46,830	8,299	,306	5,643	,000	30,508	63,153

a. Variable dependiente: Duración Cx (minutos)

Si realizamos el mismo análisis en los subgrupos según el tiempo: 2006-2009, 2010-2014 y 2015-2015.

En el periodo 2006-2009 (periodo de aprendizaje) se comportaron como factores predictores de prolongación del tiempo quirúrgico la derivación transintestinal ( $p=0,008$ ), la cirugía asociada ( $p=0,002$ ) y el abordaje laparoscópico ( $p=0,0001$ ), como se puede observar en la tabla XXI.

Tabla XXI – Análisis multivariable (regresión lineal múltiple) para la duración de la cistectomía, entre los grupos 2003-2005 y 2006-2009.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	485,928	76,902		6,319	,000	333,411	638,445
Mujer	,970	20,029	,004	,048	,961	-38,752	40,693
ASA 3-4	-24,697	13,683	-,148	-1,805	,074	-51,834	2,441
MIR	-17,180	24,111	-,055	-,713	,478	-64,998	30,637
Intestinal	-50,318	18,510	-,239	-2,718	,008	-87,029	-13,608
Cirugía Asociada	-92,480	29,698	-,237	-3,114	,002	-151,378	-33,581
Acceso Laparoscópico	77,870	12,559	,478	6,200	,000	52,962	102,778

a. Variable dependiente: Duración Cx (minutos)

En el periodo 2010-2014 se comportaron como factores predictores de prolongación del tiempo quirúrgico el género mujer( $p=0,001$ ), la cirugía asociada( $p=0,042$ ) y el abordaje laparoscópico( $p=0,01$ ), como se puede observar en la tabla XXII.

Tabla XXII – Análisis multivariable (regresión lineal múltiple) para la duración de la cistectomía, entre los grupos 2003-2005 y 2010-2014.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	409,410	126,237		3,243	,002	158,728	660,092
Mujer	78,182	22,683	,307	3,447	,001	33,137	123,226
ASA 3-4	-29,379	15,619	-,171	-1,881	,063	-60,396	1,638
MIR	-23,270	36,627	-,059	-,635	,527	-96,003	49,463
Intestinal	-48,740	27,870	-,163	-1,749	,084	-104,083	6,604
Cirugía Asociada	-94,226	45,657	-,188	-2,064	,042	-184,892	-3,560
Acceso Laparoscópico	61,344	23,427	,249	2,619	,010	14,823	107,864

a. Variable dependiente: Duración Cx (minutos)

En el periodo 2015-2016 no se identificó ningún factor predictor de prolongación del tiempo quirúrgico de la cistectomía, como se puede observar en la tabla XXIII.

Tabla XXIII – Análisis multivariable (regresión lineal múltiple) para la duración de la cistectomía, entre los grupos 2003-2005 y 2015-2016.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	333,000	91,984		3,620	,001	147,846	518,154
Mujer	8,702	26,929	,046	,323	,748	-45,504	62,908
ASA 3-4	-7,261	16,172	-,065	-,449	,656	-39,813	25,291
Intestinal	-42,867	42,792	-,148	-1,002	,322	-129,002	43,268
Cirugía Asociada	-39,734	34,272	-,166	-1,159	,252	-108,720	29,252
Acceso Laparoscópico	25,349	24,001	,155	1,056	,296	-22,962	73,659

a. Variable dependiente: Duración Cx (minutos)

Podemos observar que en el total de la serie el abordaje laparoscópico de la cistectomía se comportó como un factor predictor independiente de prolongación del tiempo quirúrgico. Progresivamente su influencia ha ido disminuyendo hasta que ha desaparecido como factor predictor en el periodo 2015-2016.



#### 4.4. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA

El 64,1%(252 pacientes) presentaron algún tipo de complicación. En el abordaje abierto tuvieron complicaciones 146(74,1%) de los pacientes y en el laparoscópico 106(54,1%) ( $p<0,0001$ ). En la tabla XXIV se detalla el grado de complicación según el tipo de abordaje.

**Tabla XXIV: Comparación de las complicaciones según Clavien-Dindo según el abordaje a la cistectomía**

Grado	Abierta	Laparoscópica	Total
I	12(6,1%)	13(6,6%)	25(6,4%)
II	66(33,4%)	55(28,1%)	121(30,8%)
IIIa	7(3,6%)	10(5,1%)	17(4,3%)
IIIb	42(21,3%)	20(10,2%)	62(15,8%)
IVa	4(2%)	3(1,5%)	7(1,8%)
IVb	2(1%)	2(1%)	4(1%)
V	13(6,6%)	3(1,5%)	16(4,1%)
<b>Graves <math>\geq</math> III</b>	<b>68(34,5%)</b>	<b>38(19,4%)</b>	<b>106(27%)</b>

Las complicaciones graves (Clavien-Dindo  $\geq$  III) fueron más frecuentes de forma significativa en el abordaje abierto ( $p=0,001$ ) como se puede observar en la tabla anterior. La mortalidad postoperatoria (Clavien-Dindo = V) también fue más frecuente en el abordaje abierto y estadísticamente significativa ( $p=0,011$ ). En 85(43,8%) de los pacientes con abordaje abierto se realizó transfusión postoperatoria, mientras que en el abordaje laparoscópico solo se transfundió a 42(21,5%) pacientes ( $p<0,0001$ ).

La distribución de complicaciones post-quirúrgicas más frecuentes y sus diferencias según el abordaje a la cistectomía se detallan en la tabla XXV

Tabla XXV: Complicaciones más frecuentes según el tipo de abordaje			
Complicación	Abierta	Laparoscópica	p
Obstrucción intestinal	4(2,2%)	4(2,4%)	0,99
Íleo adinámico	28(15,2%)	30(18%)	0,76
Infección herida	48(35,6%)	17(17,3%)	<b>0,0001</b>
Sepsis urinaria	14(10,4%)	25(25,8%)	0,061
Uropatía obstructiva	1(0,7%)	3(3,1%)	0,31
Sepsis abdominal	7(5,2%)	6(6,1%)	0,78
Evisceración	38(28,4%)	10(10,2%)	<b>0,0001</b>
Fístula urinaria	13(9,7%)	8(8,2%)	0,27
Fístula intestinal	18(13,4%)	6(6,1%)	<b>0,01</b>
Absceso pélvico	16(11,9%)	8(8,2%)	0,09

89 pacientes tuvieron más de una complicación.

Los pacientes intervenidos mediante un abordaje laparoscópico tuvieron de forma significativa menos infecciones de la herida quirúrgica ( $p<0,0001$ ), menor incidencia de evisceración ( $p<0,0001$ ) y menor incidencia de fístula intestinal ( $p=0,01$ ).

Para estudiar la influencia en las complicaciones de las posibles variables confundentes, se ha realizado primeramente un análisis univariable. Se observó una relación entre las complicaciones y la existencia de RT pélvica ( $p=0,02$ ), la duración de la cistectomía ( $p=0,004$ ), la transfusión intraoperatoria ( $p=0,006$ ), el acceso abierto ( $p=0,0001$ ) y el cirujano=MIR ( $p=0,002$ ), como se puede observar en la tabla XXVI.

Tabla XXVI: Análisis univariable de la existencia de complicaciones totales			
Variable	OR	IC95%	p
Edad(años)	1,00	0,98-1,02	0,86
Género:			0,48
• Varón	Referencia		
• Mujer	1,28	0,64-2,55	
Índice de Charlson:			0,34
• 0-1	Referencia		
• 2	1,50	0,86-2,26	0,17
• ≥ 3	1,07	0,60-1,92	0,82
Clasificación ASA:			0,82
• ASA 1-2	Referencia		
• Asa 3-4	0,95	0,62-1,46	
RT pélvica previa:			<b>0,02</b>
• No	Referencia		
• Si	3,61	1,26-10,61	
Hidronefrosis:			0,47
• No	Referencia		
• Si	0,85	0,55-1,31	
Duración Cistectomía	1,00	1,004-1,007	<b>0,004</b>
Transfusión intraoperatoria.			<b>0,006</b>
• No	Referencia		
• Si	1,95	1,21-3,14	
Tipo de acceso:			<b>0,0001</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	2,43	1,59-3,72	
Derivación urinaria:			0,95
• Cutánea	Referencia		
• Intestinal	0,98	0,55-1,75	
Cirujano:			<b>0,002</b>
• Staff	Referencia		
• MIR	2,91	1,49-5,68	

En el análisis multivariable se han incluido las variables con significación en el univariable, como se observa en la tabla XXVII.

<b>Tabla XXVII: Análisis multivariable para la complicaciones totales.</b>			
<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>RT pélvica previa:</b>			<b>0,06</b>
• No	Referencia		
• Si	2,96	0,94-9,50	
<b>Duración Cistectomía</b>	<b>1,007</b>	<b>1,004-1,011</b>	<b>0,0001</b>
<b>Transfusión intraoperatoria.</b>			<b>0,53</b>
• No	Referencia		
• Si	1,19	0,70-2,03	
<b>Tipo de acceso:</b>			<b>0,0001</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	2,86	1,65-5,04	
<b>Cirujano:</b>			<b>0,13</b>
• Staff	Referencia		
• MIR	1,81	0,84-3,88	

La duración de la cistectomía ( $p=0,0001$ ) y el acceso abierto ( $p=0,0001$ ) a la misma se comportaron como variables predictoras independientes de complicaciones. Se puede afirmar que la realización de un abordaje abierto a la cistectomía con respecto a un abordaje laparoscópico multiplica el riesgo de presentar complicaciones de cualquier tipo por casi 3 (2,86).

Si hacemos el mismo análisis multivariable para las complicaciones graves (Clavien  $\geq$  Grado III). Se comportaron como factores predictores independientes de complicaciones graves, la duración de la cistectomía ( $p=0,01$ ) y el acceso abierto a la cistectomía ( $p=0,003$ ), como se puede observar en la tabla XXVIII.

Tabla XXVIII: Análisis multivariable para la complicaciones graves (Clavien $\geq$ III)			
Variable	OR	IC95%	p
<b>RT previa:</b>			0,32
• No	Referencia		
• Si	1,58	0,63-3,99	
<b>Duración Cistectomía</b>	1,004	1,001-1,008	<b>0,01</b>
<b>Transfusión intraoperatoria:</b>			0,72
• No	Referencia		
• Si	1,10	0,65-1,88	
<b>Cirujano:</b>			0,74
• Staff	Referencia		
• MIR	0,89	0,45-1,75	
<b>Tipo de Abordaje:</b>			<b>0,003</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	2,45	1,36-4,41	

Si hacemos el análisis multivariable para la mortalidad postoperatoria (Clavien V), observamos que solo la existencia de radioterapia pélvica ( $p=0,012$ ) previa se comportó como factor predictor independiente de mortalidad postoperatoria, pero el tipo de abordaje presentó una tendencia a la significación ( $p=0,10$ ) como se puede observar en la tabla XXIX.

Tabla XXIX: Análisis multivariable para la mortalidad postoperatoria (Clavien V)			
Variable	OR	IC95%	p
<b>RT previa:</b>			0,012
• No	Referencia		
• Si	5,19	1,44-18,70	
<b>Transfusión intraoperatoria:</b>			0,88
• No	Referencia		
• Si	0,92	0,28-2,96	
<b>Cirujano:</b>			0,49
• Staff	Referencia		
• MIR	1,56	0,45-5,38	
<b>Tipo de Abordaje:</b>			0,10
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	3,19	0,78-13,13	

Al depurar el modelo, en el tercer paso obtenemos que la única variable predictora independiente de mortalidad postoperatoria es la existencia de radioterapia pélvica previa (OR=5,38 IC95% 1,52-19,02, p=0,009). El abordaje abierto estaba en el límite de la significación estadística (OR=3,61 IC95% 0,98-13,33, p=0,05).

## 4.5. ANÁLISIS DE LA NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

### 4.5.1. Transfusión intraoperatoria de hemoderivados.

Intraoperatoriamente se transfundieron a 120 (30,5%) pacientes. En el acceso abierto a 84(45,4%) pacientes y en el acceso laparoscópico a 36(18,5%) (p=0,0001).

Se realizó un análisis univariante (regresión logística) con las posibles variables que pueden afectar a las necesidades de transfusión intraoperatoria, como se observa en la tabla XXX.

Tabla XXX: Análisis univariable para la transfusión intraoperatoria.			
Variable	OR	IC95%	p
<b>Género:</b>			0,07
• Hombre	Referencia		
• Mujer	1,82	0,94-3,52	
<b>RT previa:</b>			0,14
• No	Referencia		
• Si	1,82	0,82-4,01	
<b>Hidronefrosis.</b>			0,055
• No	Referencia		
• Si	1,55	0,99-2,43	
<b>Tipo de acceso:</b>			<b>0,0001</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	3,67	2,31-5,84	
<b>Cirujano:</b>			<b>0,0001</b>
• Staff	Referencia		
• MIR	3,03	1,73-5,32	
<b>Estadio patológico:</b>			0,22
• pT0-2pNo	Referencia		
	1,48	0,85-2,54	0,17

• pT3-4pN0	1,39	0,81-2,38	0,23
• pN+	2,53	0,95-6,71	0,06
• pNx			

Las variables significativas y con tendencia a la significación se incluyeron en el análisis multivariable (Tabla XXXI).

Tabla XXXI: Análisis multivariable para la transfusión intraoperatoria.			
Variable	OR	IC95%	p
<b>Género:</b>			<b>0,04</b>
• Hombre	Referencia		
• Mujer	2,17	1,04-4,52	
<b>Hidronefrosis.</b>			<b>0,07</b>
• No	Referencia		
• Si	1,56	0,96-2,54	
<b>Tipo de acceso:</b>			<b>0,0001</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	3,23	1,93-5,41	
<b>Cirujano:</b>			<b>0,057</b>
• Staff	Referencia		
• MIR	1,83	0,98-3,40	

Las variables mujer ( $p=0,04$ ) y sobre todo el acceso abierto a la cistectomía ( $p=0,0001$ ) se comportaron como variables predictoras independientes de transfusión intraoperatoria. La existencia de hidronefrosis ( $p=0,07$ ) y la realización de la cistectomía por un MIR ( $p=0,057$ ) presentaron una tendencia muy importante a la significación.



#### 4.5.2. Transfusión postoperatoria de hemoderivados.

Postoperatoriamente se transfundieron a 128 (32,6%) pacientes. En el acceso abierto a 85(43,8%) pacientes y en el acceso laparoscópico a 43(21,9%) ( $p=0,0001$ ).

Se realizó un análisis univariante (regresión logística) con las posibles variables que pueden afectar a las necesidades de transfusión intraoperatoria, como se observa en la tabla XXXII.

Tabla XXXII: Análisis univariable para la transfusión postoperatoria.			
Variable	OR	IC95%	p
<b>Género:</b>			<b>0,54</b>
• Hombre	Referencia		
• Mujer	0,80	0,39-1,62	
<b>RT previa:</b>			<b>0,12</b>
• No	Referencia		
• Si	1,86	0,86-4,04	
<b>Hidronefrosis.</b>			<b>0,76</b>
• No	Referencia		
• Si	1,07	0,69-1,67	
<b>Tipo de acceso:</b>			<b>0,0001</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	2,77	1,78-4,32	
<b>Cirujano:</b>			<b>0,02</b>
• Staff	Referencia		
• MIR	1,97	1,13-3,48	
<b>Estadio patológico:</b>			<b>0,04</b>
• pT0-2pNo	Referencia		
• pT3-4pN0	1,00	0,56-1,76	0,99
• pN+	1,94	1,16-3,25	<b>0,01</b>
• pNx	1,49	0,58-3,84	0,40

<b>Complic. Graves(Clavien≥III):</b>		<b>0,0001</b>
• No	Referencia	
• Si	3,25	2,03-5,21

Las variables significativas y con tendencia a la significación se incluyeron en el análisis multivariable.

<b>Tabla XXXIII: Análisis multivariable para la transfusión postoperatoria.</b>			
<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Tipo de acceso:</b>			<b>0,002</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	2,24	1,34-3,74	
<b>Cirujano:</b>			<b>0,49</b>
• Staff	Referencia		
• MIR	1,25	0,66-2,38	
<b>Estadio patológico:</b>			<b>0,11</b>
• pT0-2pNo	Referencia		
• pT3-4pN0	0,93	0,51-1,72	0,82
• pN+	1,79	1,03-3,12	<b>0,04</b>
• pNx	0,93	0,34-2,54	0,89
<b>Complic. Graves(Clavien≥III):</b>			<b>0,0001</b>
• No	Referencia		
• Si	2,74	1,66-4,53	

El acceso abierto a la cistectomía ( $p=0,002$ ) y la existencia de complicaciones graves ( $p=0,0001$ ) se comportaron como variables predictoras independientes de transfusión postoperatoria.

#### 4.6. ANÁLISIS DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.

La mediana de la estancia hospitalaria de la serie fue de 13(IQR 10-20) días. Para el abordaje abierto fue de 14(IQR 11-23) días y para el laparoscópico de 12(IQR 9,2-16) días ( $p<0,0001$ )

La mediana de la estancia hospitalaria tiene una tendencia temporal a la disminución, como se puede observar en el gráfico 10

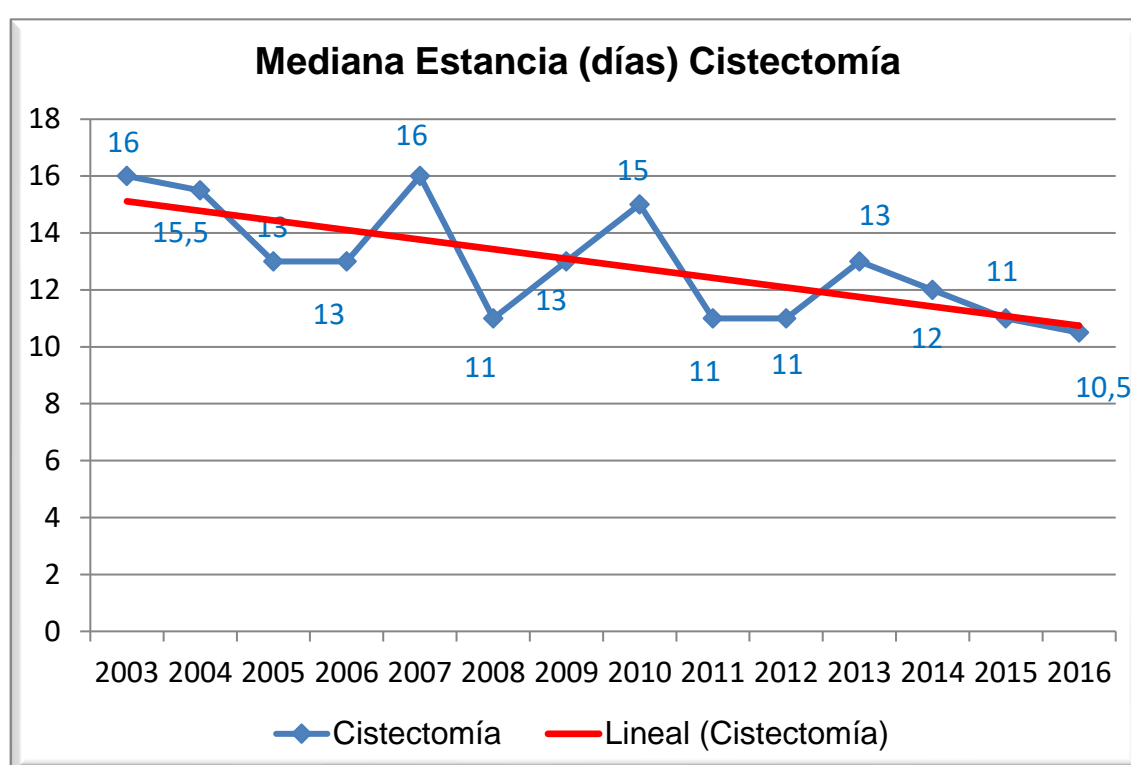


Gráfico 10 – Evolución temporal de la mediana de la estancia hospitalaria. En rojo la línea de tendencia.

La evolución de la mediana de la estancia hospitalaria para grupos de estudio se puede observar en el gráfico 11.

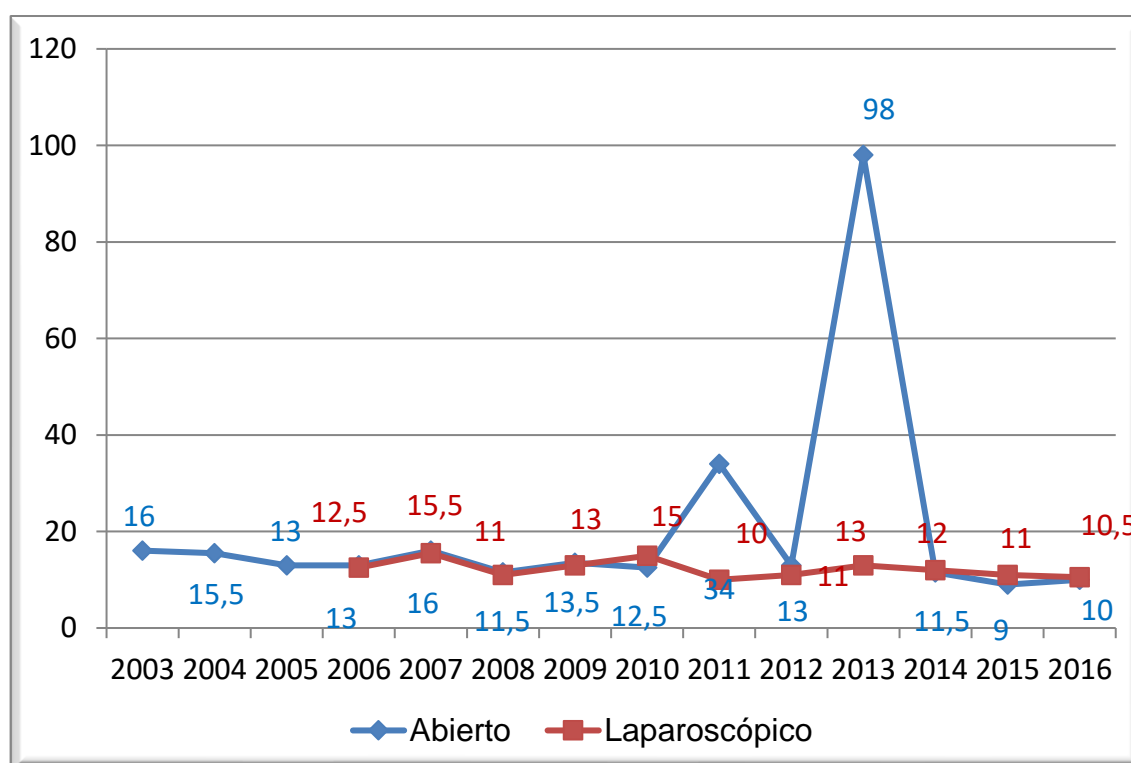


Gráfico 11 – Evolución temporal de la mediana de la estancia hospitalaria según el tipo de abordaje a la cistectomía.

Para evaluar las variables que influyen en la estancia hospitalaria realizamos un análisis univariante. Al no existir en la literatura una definición clara de las posibles variables que influyen en la estancia hospitalaria, hemos incluido las que tienen una lógica que podrían influir, como se detalla en la tabla XXXIV.

**Tabla XXXIV: Análisis univariable de las variables que pueden influir en la estancia hospitalaria**

Variable	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
<b>Género:</b>					<b>0,007</b>
• Varón	17,8	15,2	5-125	13	
• Mujer	26,5	41,0	6-228	12,5	
<b>Edad:</b>					<b>0,39</b>
• ≤ 70 años	19,6	21,8	14	6-228	

• > 70 años	17,9	17,5	12	5-125	
<b>ASA:</b>					0,79
• ASA1-2	18,5	16,7	5-162	13	
• ASA 3-4:	19,0	24,3	5-228	12	
<b>Índice de Charlson:</b>					0,79
• 0	18,6	23,8	5-228	13	
• 1-2	19,5	18,8	5-162	13	
• ≥ 3	17,8	16,3	6-125	12,5	
<b>Radioterapia previa:</b>					0,20
• No	18,4	19,6	5-228	12,5	
• Si	23,4	21,2	6-80	14,5	
<b>Periodo Cistectomía:</b>					<0,0001
• 2003-05	26,0	31,6	6-228	15	
• 2006-09	17,6	14,3	5-125	13	
• 2010-14	16,6	13,8	6-98	12	
• 2015-26	13,2	8,4	6-47	11	
<b>Cirujano:</b>					0,008
• Staff	17,5	16,3	5-162	12	
• MIR	24,9	32,5	5-228	15	
<b>Derivación intestinal:</b>					0,50
• Intestinal	19,1	20,3	5-228	13	
• Cutánea	17,2	16,6	5-80	10	
<b>Abordaje:</b>					<0,0001
• Abierto	22,8	25,8	5-228	14	
• Laparoscópico	14,7	9,3	5-66	12	
<b>Complicaciones:</b>					<0,0001
• No	10,7	3,5	5-30	11	
• Si	23,3	23,4	5-228	16	

Existió una relación directa entre la estancia hospitalaria y el género mujer ( $p=0,007$ ), el periodo de tiempo de la cistectomía ( $p<0,0001$ ), la realización por

un MIR ( $p=0,008$ ), el abordaje abierto ( $p<0,0001$ ) y las complicaciones postquirúrgicas ( $p<0,0001$ ).

En el análisis multivariable introducimos las variables con significación en el análisis univariable. Como se puede observar en el cuadro siguiente, el género mujer ( $p=0,002$ ), y la existencia de complicaciones postquirúrgicas ( $p=0,0001$ ) se comportaron como variables predictoras independientes de prolongación de la estancia hospitalaria (Tabla XXXV).

Tabla XXXV – Análisis multivariable sobre la estancia hospitalaria.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error tip.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	4,892	6,473		,756	,450	-7,837	17,620
sexo	9,402	3,004	,141	3,130	,002	3,494	15,310
Periodo de cirugía	-1,767	1,240	-,088	-1,426	,155	-4,205	,670
Categoría cirujano	1,371	2,715	,026	,505	,614	-3,969	6,710
Tipo_Cx	-1,857	2,459	-,046	-,755	,451	-6,693	2,979
Complicaciones totales	4,739	,500	,440	9,482	,000	3,756	5,722

a. Variable dependiente: Estancia en días

#### 4.7. ANÁLISIS DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS DE RESECCIÓN.

En 31(8,3%) pacientes el informe patológico constató la existencia de márgenes quirúrgicos positivos (MQ+). En la CRA fueron 20(10,7%) pacientes y en la CRL en 15(7,7%) pacientes ( $p=0,30$ ).

En los pacientes con estadio pT0-2 pN0 se observaron MQ+ en 5 (3,5%) casos, en CRA 3(4,6%) y en CRL 2(2,6%) casos ( $p=0,52$ ). En los pacientes con un estadio pT3-4 pN0 se observaron MQ+ en 11(10,3%), en CRA 7(13,2%) y en CRL 4 (7,4%) casos ( $p=0,29$ ).

En el análisis univariable se incluyeron las posibles variables que podían aumentar el porcentaje de márgenes quirúrgicos afectados, como se puede observar en la tabla XXXVI.

Tabla XXXVI: Análisis univariable para la márgenes quirúrgicos (+)			
Variable	HR	IC95%	p
<b>RT previa:</b>			<b>0,26</b>
• No	Referencia		
• Si	1,91	0,62-5,90	
<b>Hidronefrosis:</b>			<b>0,02</b>
• No	Referencia		
• Si	2,23	1,11-4,49	
<b>Tipo Acceso Quirúrgico:</b>			<b>0,30</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,46	0,72-2,92	
<b>Estadio pTpN:</b>			<b>0,03</b>
• pT0-2pN0	Referencia		
• pT3-4pN0	3,21	1,08-9,56	<b>0,04</b>
• pN+	3,92	1,38-11,14	<b>0,010</b>
• pNx	7,25	1,76-29,97	<b>0,006</b>

Se observó una relación directa entre los márgenes invadidos y la existencia de hidronefrosis ( $p=0,02$ ) y el estadio patológico pTpN ( $p=0,03$ ). Estas variables,

junto con el tipo de acceso quirúrgico se incluyeron en el multivariable (tabla XXXVII).

Tabla XXXVII: Análisis multivariable para la márgenes quirúrgicos (+)			
Variable	HR	IC95%	p
<b>Hidronefrosis:</b>			0,07
• No	Referencia		
• Si	1,93	0,94-3,94	
<b>Tipo Acceso Quirúrgico:</b>			0,42
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,35	0,65-2,80	
<b>Estadio pTpN:</b>			0,07
• pT0-2pN0	Referencia		
• pT3-4pN0	2,99	1,00-8,95	<b>0,05</b>
• pN+	3,45	1,22-10,05	<b>0,02</b>
• pNx	5,71	1,34-24,36	<b>0,02</b>

El estadio pN+ y pNx se comportaron como factores predictores independientes de márgenes quirúrgicos invadidos, el estadio pT3-4pN0 presentó una importante tendencia a la significación. El tipo de acceso quirúrgico a la cistectomía no influyó en los márgenes quirúrgicos.



#### 4.8. ANÁLISIS DEL PATRÓN DE RECURRENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE.

De los 393 pacientes se han retirado 18(4,6%); 16 por exitus por complicaciones en el postoperatorio inmediato y 2 por pérdida de seguimiento después de la cistectomía, por lo tanto quedan 375 pacientes para el estudio (182 en el grupo de CRA y 193 en el de CRL).

La mediana de seguimiento de la serie fue de 108(IQR 56-140,5) meses, para el grupo de CRA fue de 140(IQR 113,5-158) meses y para el grupo de CRL fue de 98(IQR 19,2-32,8) meses ( $p=0,0001$ ).

Las recidivas se han agrupado en: “pélvica”, “ganglionar”, “a distancia”, “peritoneal” y “múltiple”. De los 375 pacientes con seguimiento recidivaron 197(52,5%). En 192(97,5%) se pudo identificar el o los órganos en la recidiva.

En la tabla XXXVIII se detallan los lugares de recidiva

Tabla XXXVIII: Situación de las recidivas tumorales	
Lugar recidiva	N(%)
<b>Pélvica</b>	18(9,4%)
<b>Ganglionar</b>	49(25,5%)
<b>A distancia</b>	64(33,3%)
<b>Peritoneal</b>	12(3,2%)
<b>Múltiple</b>	49(25,5%)

En los pacientes con acceso abierto la incidencia de recidiva fue del 63,2%(115 pacientes) y en los que el acceso fue laparoscópico fue del 42,5%(82 pacientes) ( $p=0,001$ ).

No se observaron diferencias ( $p=0,21$ ) entre ambos grupos en cuanto a la localización de la primera recidiva (tabla XXXIX). En el grupo de CRA la recurrencia más frecuente fue a “distancia” (39,6%) y en el grupo de CRL fue “ganglionar”(32,1%) de los pacientes con recurrencia.

Tabla XXXIX: Situación de las recidivas tumorales

Lugar recidiva	Acceso Abierto	Acceso Laparoscópico
<b>Pélvica</b>	10(9%)	8(9,9%)
<b>Ganglionar</b>	23(20,7%)	26(32,1%)
<b>A distancia</b>	44(39,6%)	20(24,7%)
<b>Peritoneal</b>	6(5,4%)	6(7,4%)
<b>Múltiple</b>	28(25,2%)	21(25,9%)

En 5 pacientes no se pudo identificar el 1º sitio de la recidiva

Las diferencias entre ambos grupos en la estimación de la SLR según Kaplan-Meier se puede observar en el gráfico 12.

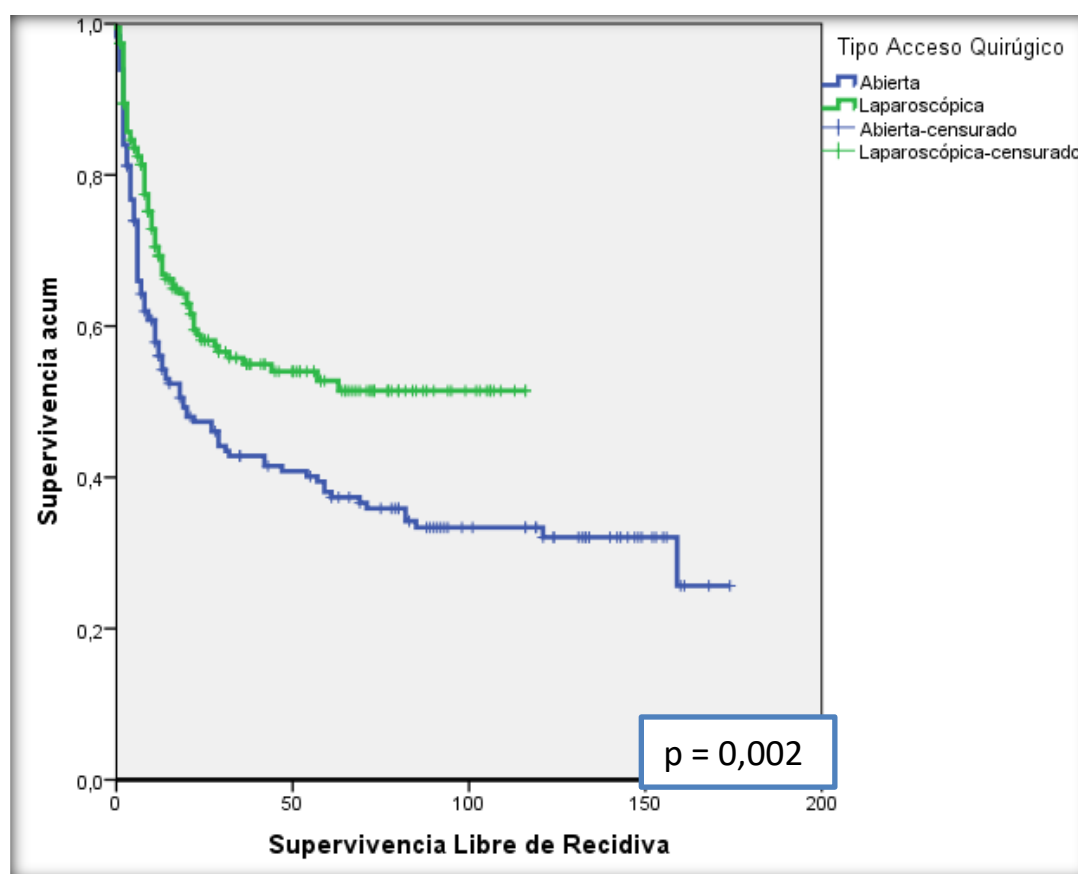


Gráfico 12 – Estimación de la supervivencia libre de recidiva en función del acceso quirúrgico a la cistectomía

La mediana de SLR para la serie fue de 32(195% 11,9-52,1) meses), para el acceso abierto fue de 19(IC95% 8,3-29,6) y para el acceso laparoscópico no se pudo calcular al no haberse alcanzado el 50% de las recurrencias (p=0,002).

En los primeros 24 meses 144 (38,3%) paciente presentaron recurrencia de la enfermedad. En el grupo de CRA recurrieron 83 (45,6%) y en el de CRL 57 (29,5%) ( $p=0,0001$ ).

Para estudiar la influencia en las recurrencias de las posibles variables confundentes, se ha realizado primeramente un análisis univariable. Como se puede observar en la tabla XL, las variables que se relacionaron con la recurrencia fueron: el tipo de acceso quirúrgico a la cistectomía ( $p=0,003$ ), el estadio pTpN ( $p=0,0001$ ), la existencia de márgenes quirúrgicos positivos ( $p=0,003$ ), la extensión de la LFD ( $p=0,002$ ) y la administración de quimioterapia adyuvante ( $p=0,0001$ ).

Tabla XL: Análisis univariable para la recurrencia			
Variable	HR	IC95%	p
<b>Transfusión perioperatoria:</b>			0,22
• No	Referencia		
• Si	1,19	0,90-1,59	
<b>Histología:</b>			0,93
• Urotelial	Referencia		
• Otras histologías	1,031	0,53-2,01	
<b>Tipo Linfadenectomía:</b>			0,002
• Estándar	Referencia		
• Ampliada	0,63	0,47-0,84	
<b>Acceso Quirúrgico:</b>			0,003
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,55	1,16-2,07	
<b>Márgenes Quirúrgicos:</b>			0,003
• Negativos	Referencia		
• Positivos	1,97	1,26-3,07	
<b>Estadio pTpN:</b>			0,0001
• pT0-2pN0	Referencia		

• pT3-4pN0	2,92	1,93-4,42	0,0001
• pN+	5,20	3,52-7,68	0,0001
• pNx	3,00	1,49-6,04	0,002
<b>Quimioterapia Adyuvante:</b>			0,0001
• No	Referencia		
• Si	2,20	1,63-2,95	

En el análisis multivariable introducimos las variables con significación en el univariable (tabla XLI).

<b>Tabla XLI: Análisis multivariable para la recurrencia</b>			
<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Tipo Linfadenectomía:</b>			0,007
• Estándar	Referencia		
• Ampliada	0,66	0,49-0,89	
<b>Acceso Quirúrgico:</b>			0,63
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,49	0,30-7,39	
<b>Márgenes Quirúrgicos:</b>			0,13
• Negativos	Referencia		
• Positivos	1,43	0,90-2,25	
<b>Estadio pTpN:</b>			0,0001
• pT0-2pN0	Referencia		
• pT3-4pN0	3,23	1,96-5,34	0,001
• pN+	5,76	3,43-9,70	0,001
• pNx	2,90	1,32-6,37	0,008
<b>Quimioterapia Adyuvante:</b>			0,43
• No	Referencia		
• Si	0,85	0,57-1,27	

El estadio pTpN y la extensión de la LFD se comportaron como factores predictores independientes de recurrencia. Según aumentaba el estadio

tumoral aumentaba el riesgo de recurrencia ( $p=0,0001$ ), mientras que la LFD ampliada tuvo un efecto protector sobre la recurrencia ( $HR = 0,66$ ; IC95%:  $0,49-0,89$ ,  $p=0,007$ ). La vía de acceso a la cistectomía no influyó ( $p=0,63$ ) en la recurrencia de los pacientes.

#### 4.9. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.

El análisis de supervivencia se realizará sobre los 375 (95,4% de la serie) pacientes con seguimiento después de la cistectomía.

##### 4.9.1. Análisis de la supervivencia global.

La estimación de la supervivencia global (SG) de la serie se observa en el gráfico 13.

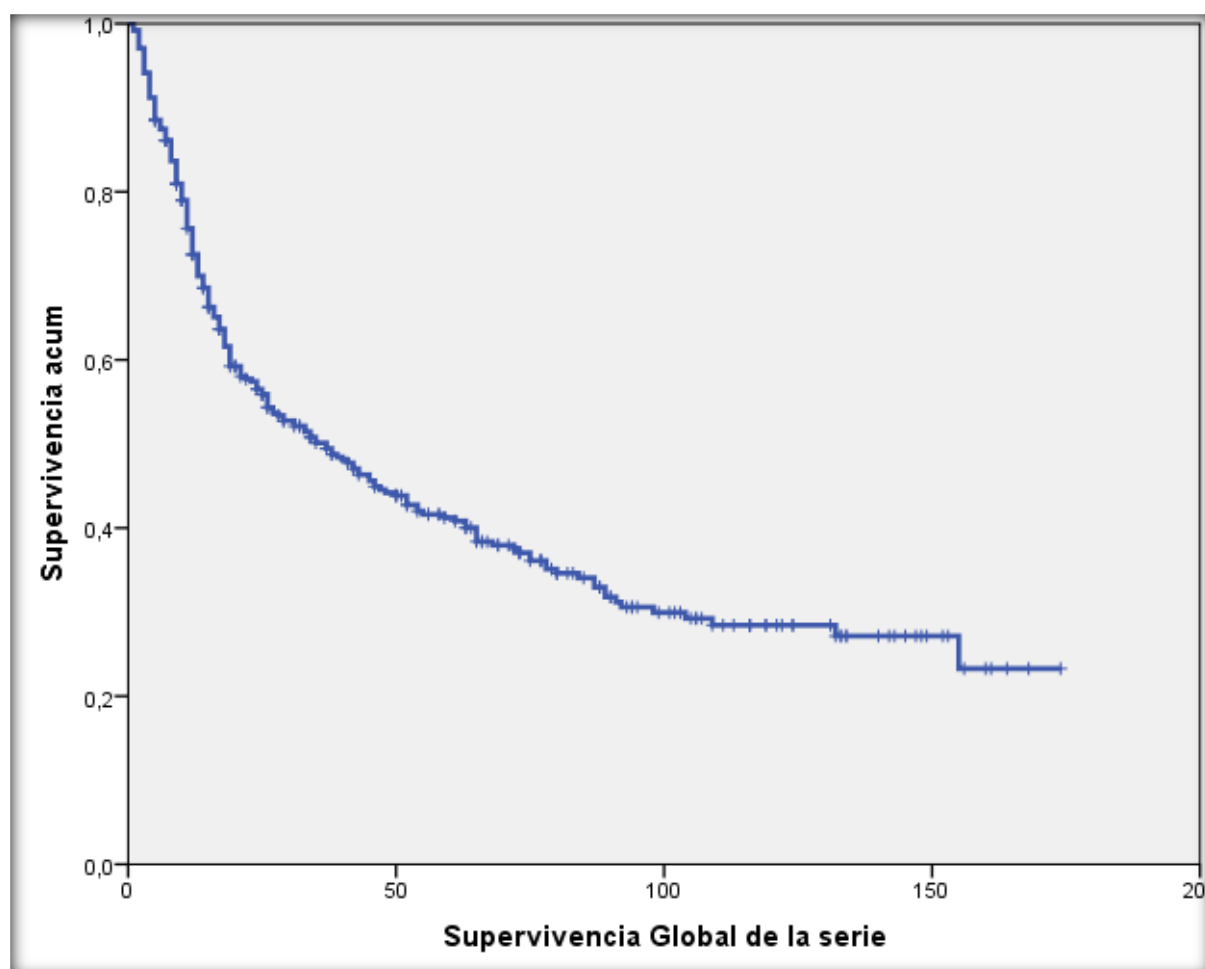


Gráfico 13 – Supervivencia global de la serie (Kaplan-Meier).

La mediana de SG de la serie fue de 37(IC95% 26,9-47,1) meses. En la tabla XLII se puede observar la evolución de la SG por años.

Tabla XLII – Supervivencia global (SG) por años de la serie

	1º	2º	3º	4º	5º	8º	10º
<b>SG</b>	72,5%	56,5%	50,1%	44,2%	41,2%	30,6%	28,4%

Al comparar la SG según la vía de abordaje quirúrgico observamos que los pacientes con un acceso laparoscópico tienen una SG mayor ( $p=0,005$ ) que los pacientes con un abordaje abierto, como se puede observar en el gráfico 14.

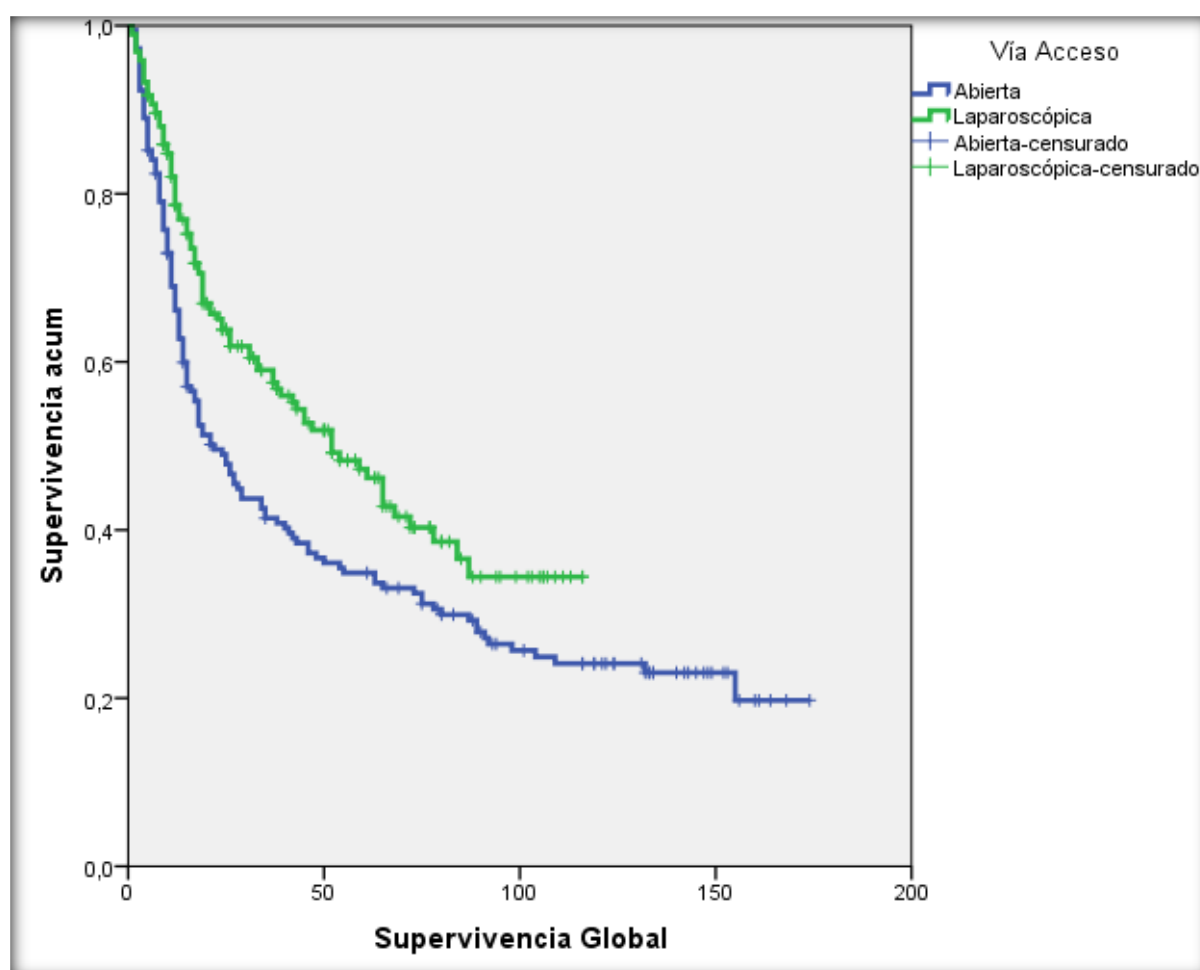


Gráfico 14 – Supervivencia global de la serie según la vía de abordaje a la cistectomía.

La mediana de SG para el acceso abierto a la cistectomía fue de 22(IC95% 14,2-29,8) meses y para el acceso laparoscópico de 52(IC95% 27,1-66,9) ( $p=0,005$ ). En la tabla XLIII se puede observar la evolución de la SG según la vía de abordaje por años.

**Tabla XLIII – Supervivencia global (SG) por años según la vía de abordaje a la cistectomía**

	1º	2º	3º	4º	5º	8º	10º
<b>Abierta</b>	69%	49%	41,4%	36,7%	34,9%	26,4%	24,1%
<b>Laparoscópica</b>	82%	65,1%	59%	51,9%	47,2%	34,4%	---

Se ha realizado un análisis univariante (regresión de Cox) con las posibles variables confundentes que pueden afectar a la SG. Como se puede observar en la tabla XLIV. Las variables que se relacionan con la SG fueron: la edad ( $p=0,0001$ ), el índice de Charlson  $\geq 3$  ( $p=0,04$ ), la existencia de complicaciones postoperatorias ( $p=0,02$ ), la recurrencia ( $p=0,0001$ ), la QT adyuvante ( $p=0,0001$ ), el estadio pTpN ( $p=0,0001$ ), el tipo de acceso quirúrgico ( $p=0,001$ ).



Tabla XLIV – Análisis univariante para la supervivencia global			
Variable	HR	IC95%	p
Edad	1,04	1,02-1,05	<b>0,0001</b>
Género:			0,97
• Hombre	Referencia		
• Mujer	1,01	0,66-1,52	
I.Charlson:			0,09
• 0	Referencia		
• 2	1,30	0,95-1,78	0,09
• ≥ 3	1,48	1,02-2,16	<b>0,04</b>
Complicaciones post.:			<b>0,02</b>
• No	Referencia		
• Si	1,37	1,04-1,82	
Recidiva:			<b>0,0001</b>
• No	Referencia		
• Si	7,97	5,69-11,17	
QT adyuvante:			<b>0,0001</b>
• No	Referencia		
• Si	1,65	1,29-2,15	
Tipo acceso:			<b>0,001</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,45	1,11-1,90	
pTpN:			<b>0,0001</b>
• pT0-2pN0	Referencia		
• pT3-4pN0	2,57	1,79-3,69	<b>0,0001</b>
• pN+	3,77	2,67-5,31	<b>0,0001</b>
• pNx	3,50	1,94-6,33	<b>0,0001</b>

En el análisis multivariable introducimos las variables significativas obtenidas en el análisis univariable.

Tabla XLV – Análisis multivariante para la supervivencia global			
Variable	HR	IC95%	p
<b>Edad</b>	1,04	1,02-1,04	<b>0,002</b>
<b>I.Charlson:</b>			0,43
• 0	Referencia		
• 2	1,15	0,83-1,59	0,41
• ≥ 3	1,30	0,87-1,93	0,20
<b>Complicaciones post.:</b>			0,28
• No	Referencia		
• Si	1,17	0,88-1,58	
<b>Recidiva:</b>			<b>0,0001</b>
• No	Referencia		
• Si	7,23	4,99-10,48	
<b>QT adyuvante:</b>			<b>0,001</b>
• No	Referencia		
• Si	0,55	0,38-0,79	
<b>Tipo acceso:</b>			0,35
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,15	0,86-1,55	
<b>pTpN:</b>			<b>0,0001</b>
• pT0-2pN0	Referencia		
• pT3-4pN0	2,28	1,44-3,62	<b>0,0001</b>
• pN+	2,53	1,58-4,06	<b>0,0001</b>
• pNx	3,58	1,87-6,87	<b>0,0001</b>

Se comportaron como factores predictores independientes que empeoraron la SG la edad ( $p=0,002$ ), la recidiva ( $p=0,0001$ ) y el estadio pTpN ( $p=0,0001$ ). Las QT adyuvante ( $p=0,001$ ) se comportó como factores protectores independientes de la SG (Tabla XLV).

La vía de acceso quirúrgico a la cistectomía no influyó en la SG.

#### 4.9.2. Análisis de la supervivencia cáncer específica.

La estimación de la supervivencia cáncer específica (SCE) de la serie se observa en el gráfico 15.

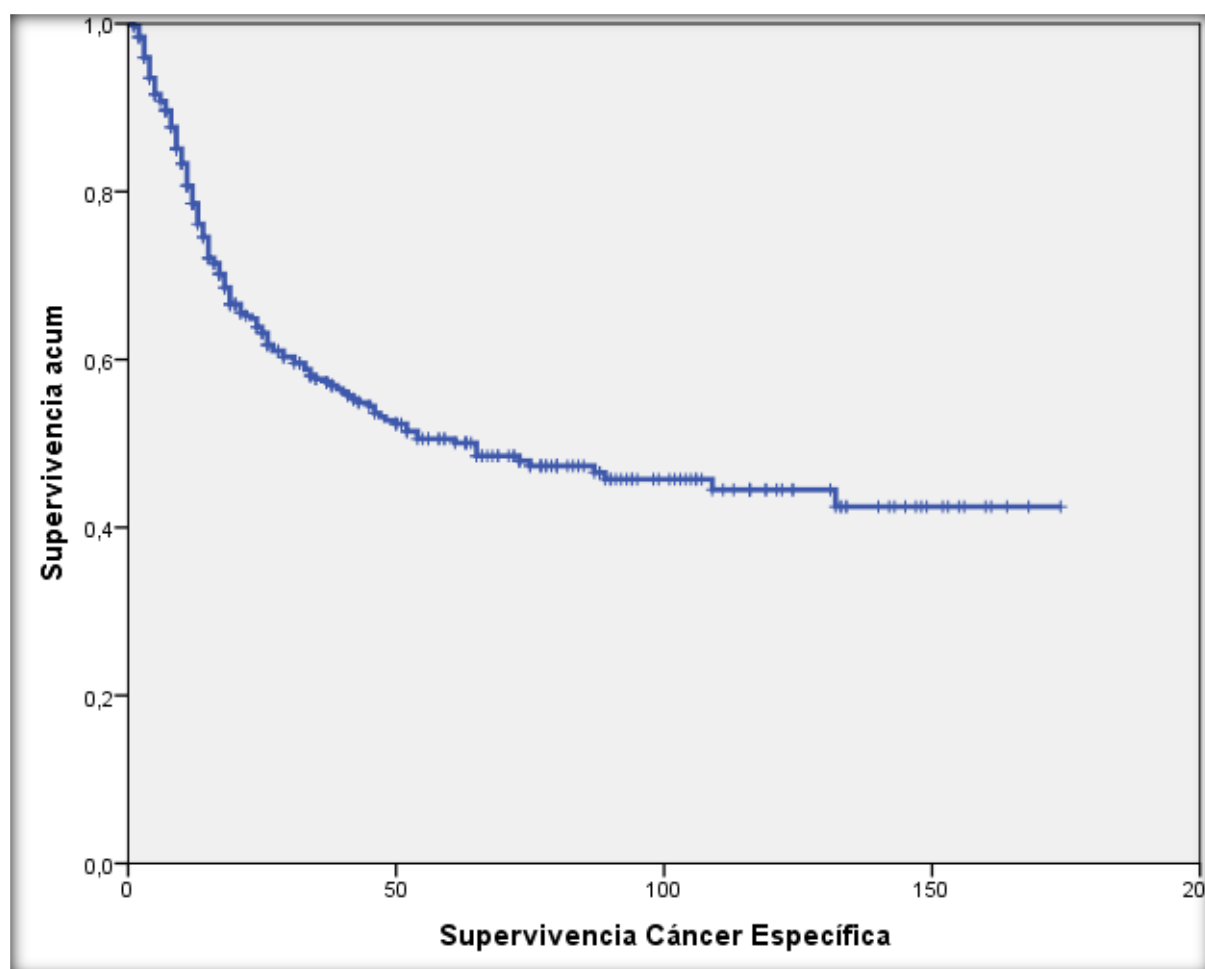


Gráfico 15 – Supervivencia cáncer específica de la serie (Kaplan-Meier).

La mediana de SCE de la serie fue de 65(IC95% 28,7-101,3) meses. En la tabla XLVI se puede observar la evolución de la SCE por años.

Tabla XLVI – Supervivencia cáncer específica (SCE) por años de la serie							
	1º	2º	3º	4º	5º	8º	10º
SCE	78,6%	63,9%	57,7%	52,8%	50,6%	45,7%	44,5%

Al comparar la SCE según la vía de abordaje quirúrgico observamos que los pacientes con un acceso laparoscópico tienen una SCE mayor ( $p=0,0001$ ) que los pacientes con un abordaje abierto, como se puede observar en el gráfico 16.

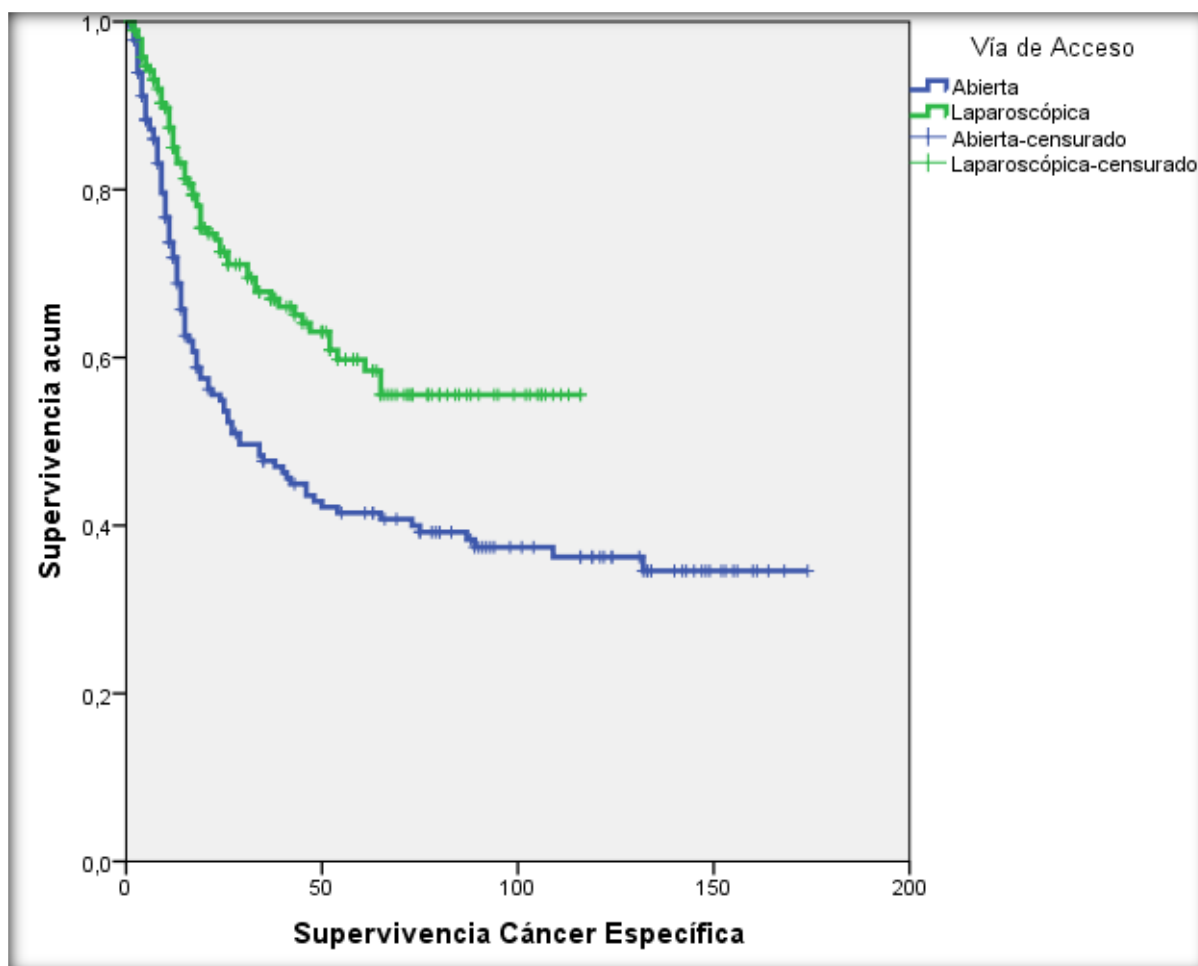


Gráfico 16 – Supervivencia cáncer específica según la vía de abordaje de la cistectomía.

La mediana de SCE para el acceso abierto a la cistectomía fue de 29(IC95% 14,5-43,9) meses, para el acceso laparoscópico no se puede calcular ya que no se ha llegado al 50% de mortalidad, pero las diferencias son significativas ( $p=0,0001$ ). En la tabla XLVII se puede observar la evolución de la SCE según la vía de abordaje por años.

**Tabla XLVII– Supervivencia cáncer específica (SCE) por años según la vía de abordaje a la cistectomía**

	1º	2º	3º	4º	5º	8º	10º
<b>Abierta</b>	73,7%	54,9%	47,7%	42,9%	41,5%	37,4%	36,2%
<b>Laparoscópica</b>	85%	72,6%	67,8%	63,1%	59,7%	---	---

Se ha realizado un análisis univariante (regresión de Cox) con las posibles variables confundentes que pueden afectar a la SCE, como se puede observar en la tabla XLVIII. Las variables que se relacionan con la SCE fueron: El grado citológico de la cistectomía ( $p=0,008$ ), la administración de QT adyuvante ( $p=0,0001$ ), El tipo de acceso quirúrgico ( $p=0,0001$ ), el estadio pTpN ( $p=0,0001$ ) y el tipo de linfadenectomía realizada ( $p=0,0001$ ).

**Tabla XLVIII – Análisis univariante para la supervivencia cáncer específica**

Variable	HR	IC95%	p
<b>Grado citológico:</b>			<b>0,008</b>
• G0	Referencia		
• G2	2,34	0,78-6,98	0,13
• G3	3,67	1,50-8,95	<b>0,004</b>
<b>Márgenes de resección:</b>			0,76
• Libres	Referencia		
• Afectos	1,12	0,55-2,30	
<b>QT adyuvante:</b>			<b>0,0001</b>
• No	Referencia		
• Si	2,08	1,51-2,87	
<b>Tipo acceso:</b>			<b>0,0001</b>
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,79	1,31-2,46	
<b>pTpN:</b>			<b>0,0001</b>
• pT0-2pN0	Referencia		
• pT3-4pN0	2,66	1,70-4,16	<b>0,0001</b>

• pN+	4,69	3,10-7,08	<b>0,0001</b>
• pNx	4,07	2,00-8,27	<b>0,0001</b>
<b>Tipo Linfadenectomía:</b>			<b>0,0001</b>
• Estándar	Referencia		
• Ampliada	0,57	0,40-0,77	

En el análisis multivariable introducimos las variables significativas obtenidas en el análisis univariable.

**Tabla XLIX– Análisis multivariante para la supervivencia cáncer específica**

Variable	HR	IC95%	p
<b>Grado citológico:</b>			0,30
• G0	Referencia		
• G2	2,06	0,68-6,19	0,20
• G3	2,07	0,82-5,23	0,12
<b>QT adyuvante:</b>			0,26
• No	Referencia		
• Si	0,78	0,51-1,20	
<b>Tipo acceso:</b>			0,19
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	0,56	0,24-1,33	
<b>pTpN:</b>			<b>0,0001</b>
• pT0-2pN0	Referencia		
• pT3-4pN0	2,77	1,61-4,79	<b>0,0001</b>
• pN+	5,10	2,94-8,84	<b>0,0001</b>
• pNx	3,60	1,68-7,18	<b>0,001</b>
<b>Tipo Linfadenectomía:</b>			<b>0,0001</b>
• Estándar	Referencia		
• Ampliada	0,54	0,39-0,74	

En el análisis multivariable el estadio pTpN se comportó como un factor predictor independiente de SCE ( $p=0,0001$ ), en cambio la LFD ampliada se comportó como un factor protector independiente de SCE ( $HR = 0,54$ , IC95% 0,39-0,74;  $p=0,0001$ ). La vía de abordaje a la cistectomía no se comportó como un factor predictor independiente de SCE ( $p=0,19$ ) (Tabla XLIX) .

#### 4.9.3. Análisis de la supervivencia cáncer específica según la vía de acceso a la cistectomía y el estadio patológico.

Para evaluar en qué pacientes la vía de acceso laparoscópico a la cistectomía podría mejorar la SCE, hemos dividido la serie en función del estadio patológico pTpN. De esta forma tendremos 3 grupos: grupo 1 – pacientes con estadio pT0-2pN0; 2 – pacientes con estadio pT3-4pN0; 3 – pacientes con estadio pT0-4pN+.

En la tabla L se relacionan los grupos pTpN y la vía de acceso a la cistectomía.

Tabla L – Relación entre pTpN y vía de acceso a la cistectomía			
pTpN	Abierta	Laparoscópica	Total
pT0-2pN0	6(45,7%)	75(55,3%)	138
pT3-4pN0	50(48,5%)	53(51,5%)	103
pN+	54(46,6%)	62(53,4%)	116
pNx	15(83,3%)	3(16,7%)	18
	182	193	375

##### 4.9.3.1. Análisis de la supervivencia cáncer específica en pT0-2pN0.

En este grupo tenemos 138 pacientes. Los pacientes con una de acceso laparoscópica tiene una mayor SCE ( $p=0,0001$ ) que los abordado de forma abierta, como se puede observar en el gráfico 17.

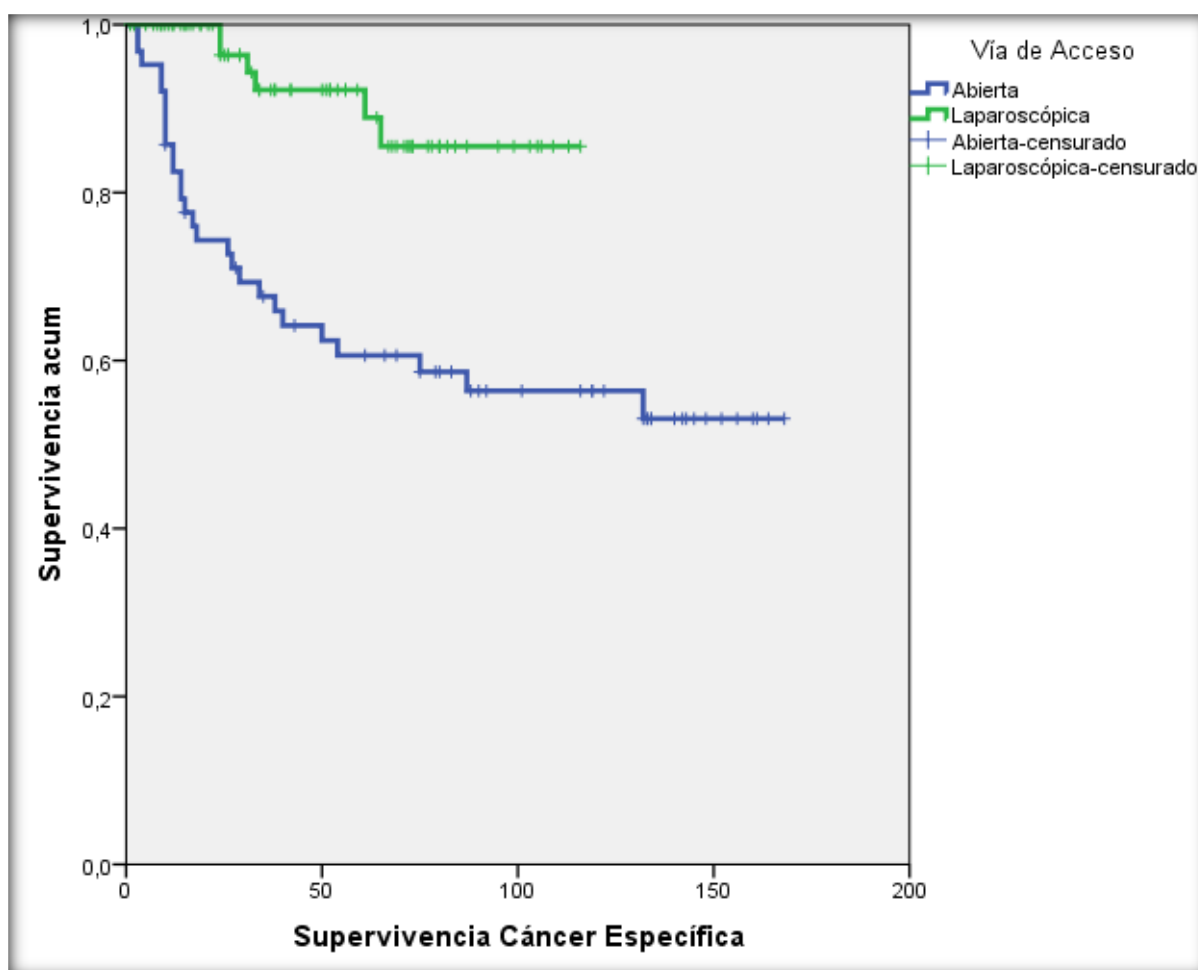


Gráfico 17 – Supervivencia cáncer específica en los pacientes pT0-2pN0 en función de la vía de acceso a la cistectomía.

Se realiza un análisis univariable incluyendo las variables que se observan en la Tabla LI.



Tabla LI – Análisis univariante para la SCE en pT0-2pN0			
Variable	HR	IC95%	p
<b>Grado citológico:</b>			<b>0,31</b>
• G0	Referencia		
• G2	2,19	0,49-9,84	0,30
• G3	2,54	0,77-8,42	0,13
<b>Márgenes de resección:</b>			<b>0,051</b>
• Libres	Referencia		
• Afectos(*)	3,28	0,99-10,81	
<b>Tipo acceso:</b>			<b>0,001</b>
• Abierto	Referencia		
• Laparoscópico	0,21	0,09-0,52	
<b>Tipo Linfadenectomía:</b>			<b>0,001</b>
• Estándar	Referencia		
• Ampliada	0,26	0,12-0,58	

(\*) – solo 5 pacientes con márgenes afectos.

Se observó una relación entre la SCE el tipo de acceso a la cistectomía ( $p=0,001$ ) y el tipo de LFD realizada ( $p=0,001$ ) y una relación muy estrecha sin llegar a la significación con los márgenes quirúrgicos ( $p=0,051$ )

Estas tres variables se introdujeron en el análisis multivariable (Tabla LII)

Tabla LII – Análisis multivariable para la SCE en pT0-2pN0			
Variable	HR	IC95%	p
<b>Márgenes de resección:</b>			<b>0,07</b>
• Libres	Referencia		
• Afectos(*)	2,98	0,90-9,87	
<b>Tipo acceso:</b>			<b>0,08</b>
• Abierto	Referencia		
• Laparoscópico	0,25	0,05-1,17	
<b>Tipo Linfadenectomía:</b>			<b>0,81</b>
• Estándar	Referencia		
• Ampliada	0,84	0,21-3,36	

(\*) – solo 5 pacientes con márgenes afectos.

En el análisis multivariable no se identificaron factores predictores de SCE, aunque los márgenes de resección quirúrgica ( $p=0,07$ ) y el tipo de acceso a la cistectomía ( $p=0,08$ ) presentaron una tendencia a la significación.

#### 4.9.3.2. Análisis de la supervivencia cáncer específica en pT3-4pN0.

En este grupo tenemos 103 pacientes. Los pacientes con un acceso laparoscópico tiene una mayor SCE ( $p=0,052$ ) que los abordado de forma abierta, como se puede observar en el gráfico18.

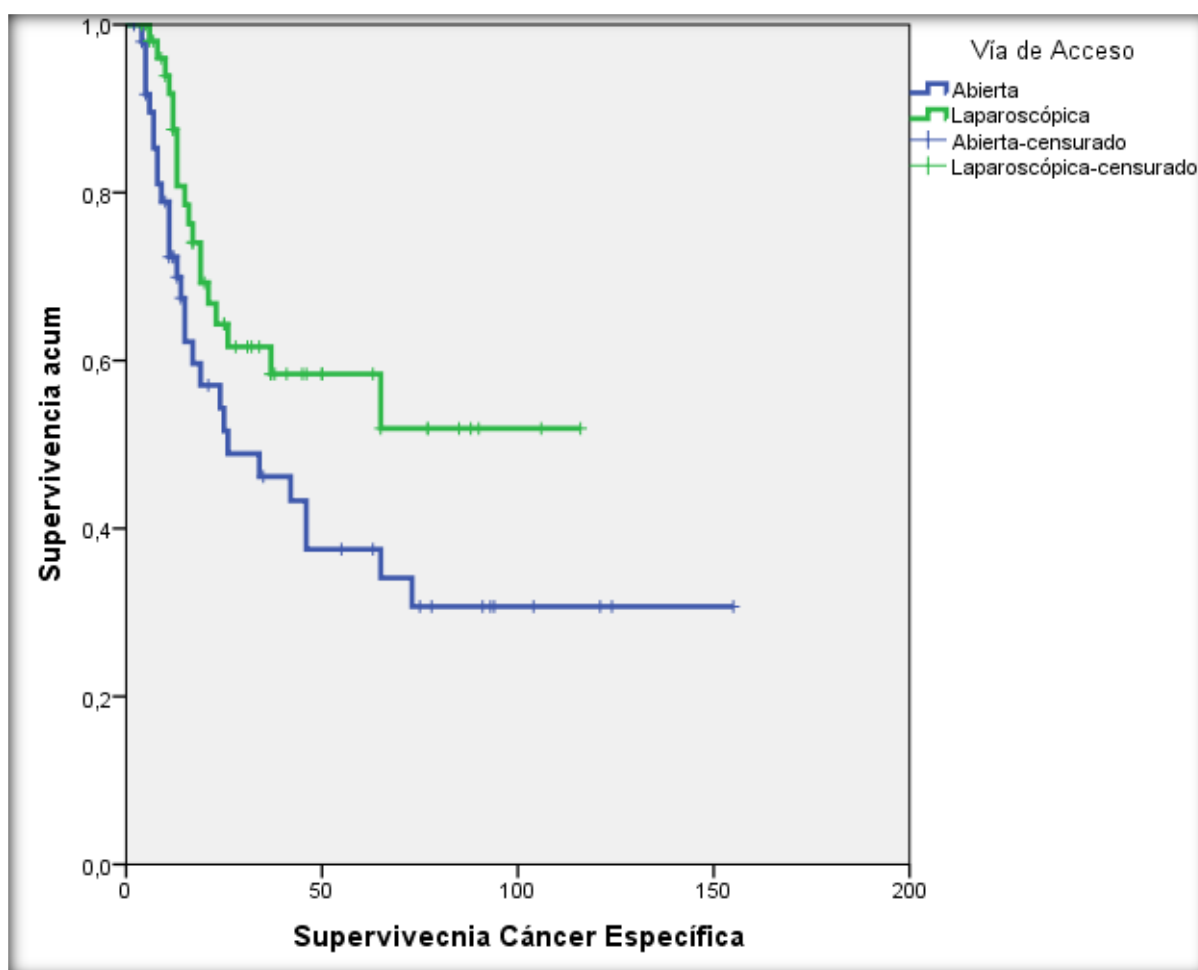


Gráfico 18 – Supervivencia cáncer específica en los pacientes pT3-4pN0 en función de la vía de acceso a la cistectomía.

Se realiza un análisis univariable incluyendo las variables que se observan en la Tabla LIII.

Tabla LIII – Análisis univariante para la SCE en pT3-4pN0			
Variable	HR	IC95%	p
<b>Grado citológico:</b>			<b>0,65</b>
• G2	Referencia		
• G3	0,72	0,17-2,99	0,30
<b>Márgenes de resección:</b>			<b>0,11</b>
• Libres	Referencia		
• Afectos(*)	2,01	0,85-4,77	
<b>Tipo acceso:</b>			<b>0,058</b>
• Abierto	Referencia		
• Laparoscópico	0,57	0,32-1,02	
<b>Tipo Linfadenectomía:</b>			<b>0,10</b>
• Estándar	Referencia		
• Ampliada	0,62	0,35-1,10	
<b>QT adyuvante:</b>			<b>0,32</b>
• No	Referencia		
• Si	0,72	0,37-1,39	

(\*) – solo 11 pacientes con márgenes afectos.

Ninguna de las variables se relacionó con la SCE

#### 4.9.3.3. Análisis de la supervivencia cáncer específica en pN+.

En este grupo tenemos 116 pacientes. No se han observado diferencias significativas ( $p=0,14$ ) en función del tipo de abordaje quirúrgico a la cistectomía, como se puede observar en el gráfico 19.

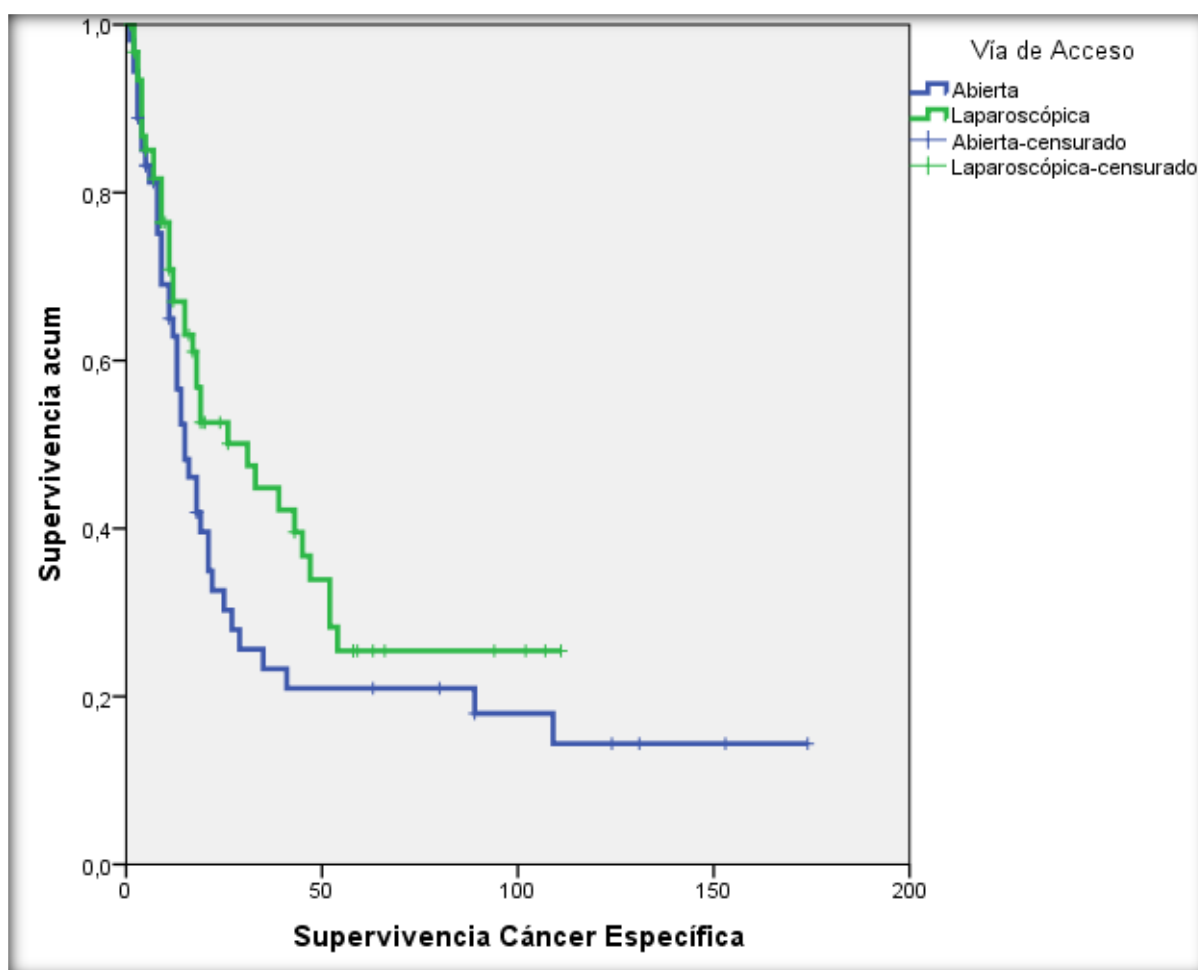


Gráfico 19 – Supervivencia cáncer específica en los pacientes pN+ en función de la vía de acceso a la cistectomía.

Si realizamos un análisis multivariable para la SCE como el que hemos realizado para el total de la serie, suprimiendo la variable pTpN, observamos que el único factor predictor independiente de SCE fue la QT adyuvante, ejerciendo un efecto protector para la mortalidad cáncer específica ( $p=0,006$ )

Se puede afirmar que en los pacientes con un estadio patológico pN+ la administración de QT adyuvante disminuyó la probabilidad de mortalidad cáncer específica a la mitad (HR 0,45), como se puede observar en la tabla LIV.

Tabla LIV – Análisis univariante para la SCE en pN+			
Variable	HR	IC95%	p
<b>Grado citológico(&amp;:</b>			0,83
• G0	Referencia		
• G2	0,88	0,14-5,29	0,89
• G3	1,22	030-506	0,78
<b>Márgenes de resección:</b>			0,93
• Libres	Referencia		
• Afectos(*)	0,88	0,42-1,85	0,73
• No informados	1,07	0,38-3.05	0,089
<b>Tipo acceso:</b>			0,15
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,41	0,88-2,56	
<b>QT adyuvante:</b>			0,006
• No	Referencia		
• Si	0,45	0,25-0,80	

(\*) – 15 pacientes con márgenes afectos.

(&) – 3 pacientes G0 y 6 pacientes G2

#### 4.9.3.4. Análisis de la supervivencia cáncer específica en pNx.

No se realiza porque en el grupo de acceso laparoscópico solo hay 3 pacientes.

#### 4.10. ANÁLISIS DE LA SERIE DE CISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA.

Para analizar nuestra serie de CRL desde su inicio, incluido “la curva de aprendizaje” (periodo de tiempo durante el que un determinado procedimiento quirúrgico es más lento, más dificultoso, presenta mayor número de complicaciones y baja eficacia, debido a la inexperiencia del cirujano), se ha dividido el subgrupo de pacientes con acceso laparoscópico a la cistectomía en 3 grupos según la evolución del tiempo de duración de la cistectomía, según se puede observar en el gráfico 20.

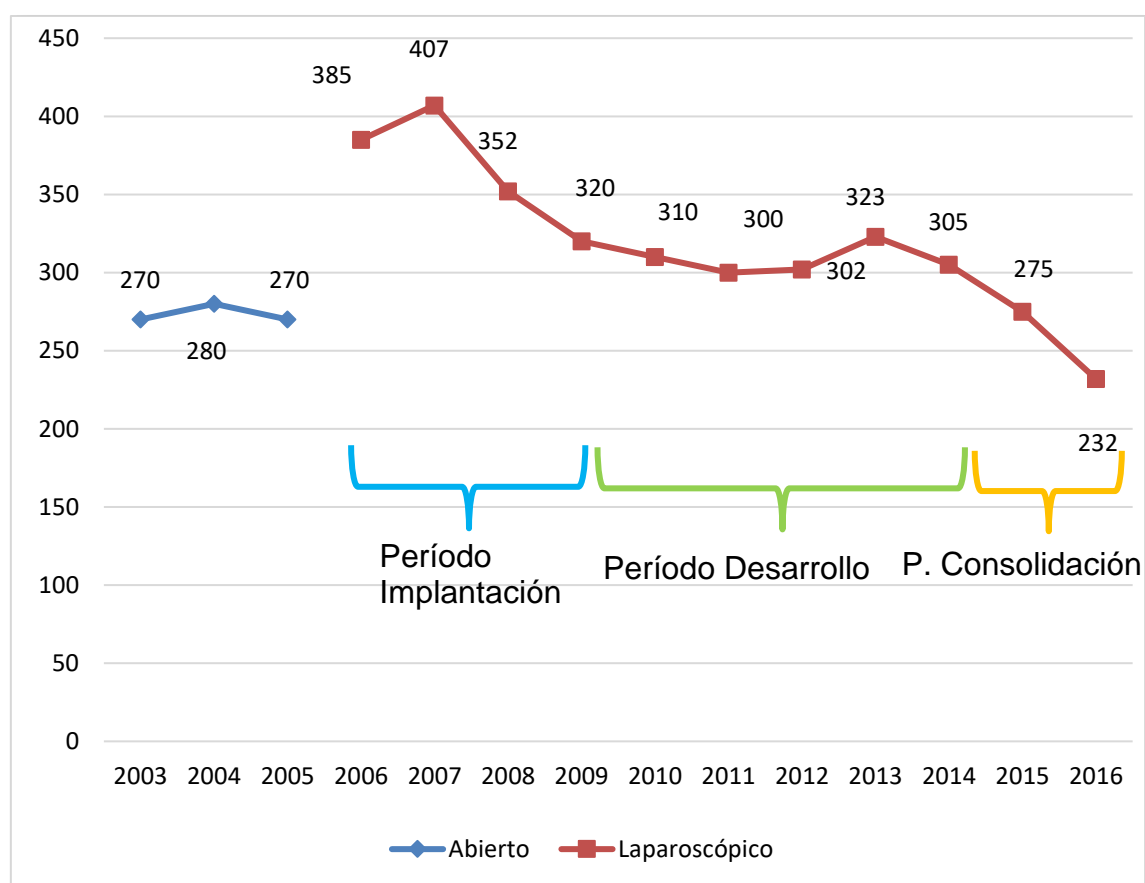


Gráfico 20 – Evolución del tiempo de duración en minutos de los pacientes con acceso abierto en el periodo 2003-05 y los pacientes con acceso laparoscópico en los siguientes periodos.

De esta forma se definieron los siguientes grupos:

- Grupo control – pacientes con acceso abierto (CRA) a la cistectomía intervenidos en el periodo 2003-2005 (N=96).
- Periodo de implantación del acceso laparoscópico (CRL-I) – pacientes solo con acceso laparoscópico a la cistectomía intervenidos en el periodo 2006-2009 (N=57). Este periodo representa nuestra “curva de aprendizaje”.
- Periodo de desarrollo del acceso laparoscópico (CRL-D) – pacientes solo con acceso laparoscópico intervenidos en el periodo 2010-2014 (N=94). Periodo donde el tiempo quirúrgico disminuye y se estandariza (media: 305min)
- Periodo de consolidación (CRL-C) del acceso laparoscópico – pacientes solo con acceso laparoscópico en el periodo 2015-2016 (N=45). Periodo donde el tiempo quirúrgico disminuye siendo similar a la CRA (media: 263min)

Cada uno de los 3 periodos con acceso laparoscópico se ha comparado con el grupo control con el objetivo de evaluar la evolución temporal de los siguientes parámetros: tiempo quirúrgico de la cistectomía, necesidad de transfusión intraoperatoria y postoperatoria, las complicaciones postoperatorias, el estado de los márgenes quirúrgicos de resección y la duración de la estancia hospitalaria.



Al comparar las características basales de los pacientes de los distintos grupos con acceso laparoscópico y el grupo control (CRA) (tabla LV), observamos sobre todo que en el periodo de implantación (CRL-I) no se incluyeron pacientes con enfermedad clínica extravesical ( $p=0,08$ ) ni tampoco pacientes con radioterapia pélvica previa ( $p=0,005$ ). En el periodo de desarrollo (CRL-D) ya no existen diferencias en el estadio local, pero se sigue observando una diferencia en los pacientes con radioterapia pélvica previa ( $p=0,04$ ). En cambio, en el periodo de consolidación no existen diferencias en los pacientes con radioterapia pélvica, interviniéndose pacientes con más enfermedad extravesical ( $p=0,0001$ ).



**Tabla LV – Características basales de los pacientes con acceso laparoscópico según el periodo previamente definido y comparación con el grupo de control(CRA).**

Variables	CRA(N=96)	CRL-I (N=57)	p (CRA vs CRL-I)	CRL-D (N=94)	p (CRA vs CRL-D)	CRL-C (N=45)	p (CRA vs CRL-C)
<b>Edad(media)</b>	69(IQR 60-74)	71(IQR 60-76)	0,52	73(IQR 72-77)	0,03	70(IQR 66-76)	0,02
<b>Varón</b>	88(91,7%)	52(91,2%)	0,93	82(87,2%)	0,32	40(88,9%)	0,02
<b>Estadio Local(cT):</b>			0,08		0,51		0,0001
• cTx	3(3,1%)	0		1(1,1%)		4(8,9%)	
• cTa-T2	88(91,7%)	57(100%)		86(91,5%)		25(57,8%)	
• cT3-T4	5(5,2%)	0		7(7,4%)		15(33,3%)	
<b>cN+</b>	3(3,1%)	13(22,8%)	0,0001	15(16%)	0,003	8(17,8%)	0,002
<b>Clasificación ASA 3-4</b>	16(16,7%)	19(33,3%)	0,02	39(41,5%)	0,0001	20(44,4%)	0,0001
<b>I. Charlson ≥ 3</b>	3(3,2%)	18(32,1%)	0,0001	19(20,2%)	0,0001	10(22,7%)	0,0001
<b>Radioterapia pélvica previa</b>	12(12,5%)	0	0,005	4(4,3%)	0,04	6(13,3%)	0,89
<b>Hidronefrosis</b>	25(26%)	18(31,6%)	0,46	32(34%)	0,23	19(42,2%)	0,05
<b>Tiempo RTU-Cistectomía(media)</b>	2(IQR 2-4)	3(IQR 3-4)	0,27	2(IQR 2-3)	0,17	2(IQR 2-3)	0,22

CRA– cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de Implantación de la cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de Desarrollo de la cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de Consolidación de la cistectomía laparoscópica(2015-2016).



Las variables intraoperatorias, patológicas y complicaciones postoperatorias según los periodos de tiempo previamente definidos se detallan en la tabla LVI. En 7(3,4%) pacientes fue necesario la reconversión del acceso laparoscópico a abierto. Tres en el CRL-I y dos en cada uno de los otros dos periodos. Se produjeron 2 lesiones incidentales intraoperatorias: una lesión de la vena hipogástrica en el CRL-D y una lesión rectal en el CRL-C.

En el periodo de desarrollo (CRL-D) se realizaron más derivaciones intestinales y menos cutáneas ( $p=0,001$ ), pero no en los periodos de implantación y de consolidación. La cirugía asociada fue menos frecuente en los 3 periodos de laparoscopia y de una menor entidad, aunque solo fue significativa en el periodo de consolidación. Las diferencias existentes en el estadio patológico fue debido a que en los 3 grupos de laparoscópica se realizó a casi todos los pacientes linfadenectomía.

.



**Tabla LVI – Variables intraoperatorias, patológicas y complicaciones postoperatorias de los pacientes con acceso laparoscópico según el periodo previamente definido y comparación con el grupo de control(CRA).**

Variables	CRA(N=96)	CRL-I(N=57)	p (CRA vs CRL-I)	CRL-D (N=94)	p (CRA vs CRL-D)	CRL-C(N=45)	p (CRA vs CRL-C)
<b>Cirujano MIR</b>	45(46,9%)	1(1,9%)	0,0001	3(3,5%)	0,0001	0	0,0001
<b>Derivación intestinal</b>	75(78,1%)	49(86%)	0,23	89(94,7%)	0,0001	44(87,8%)	0,52
<b>Cirugía asociada:</b>	7(7,3%)	3(5,6%)	0,68	2(2,1%)	0,09	2(4,4%)	0,003
	3 –Nefrou 3 – Uretrec 1 –Rep.hernia	3 Nefrou		1 –Res. sigma 1- Colostomía		1 –Nefrecto 1 –Rep. hernia	
<b>Estadio Patológico:</b>			0,04		0,001		0,17
• pT0-2pN0	28(29,2%)	23(40,4%)		39(41,5%)		14(31,1%)	
• pT3-4pN0	24(25%)	13(22,8%)		23(24,5%)		17(37,8%)	
• pT0-4pN+	29(30,2%)	20(35,1%)		32(34%)		12(26,7%)	
• pT0-4pNx	15(15,6%)	1(1,8%)		0		2(4,4%)	
<b>Márgenes</b>			0,71		0,29		0,29
<b>Quirúrgicos(*):</b>	80(83,3%)	125(92,6%)		96(87,3%)		47(90,4%)	
• Libres	7(7,3%)	9(6,7%)		14(12,7%)		5(9,6%)	
• Invadidos							
<b>Linfadenectomías</b>	81(84,3%)	54(98,2%)	0,007	94(100%)	0,0001	43(95,6%)	0,0001

<b>Nº ganglios resecados</b>	3(IQR 2-6)	7(IQR 5-11)	0,0001	11(IQR 8-17)	0,0001	13(IQR 11-17)	0,0001
------------------------------	------------	-------------	--------	--------------	--------	---------------	--------

CRA – cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de Implantación de la cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de Desarrollo de la cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de Consolidación de la cistectomía laparoscópica(2015-2016). (\*) – 10 pacientes con márgenes no informados (9 en CRA y 1 en PI)

En la tabla LVII se detalla la comparación de las variables: duración de la cistectomía, necesidades de transfusión, estado de los márgenes quirúrgicos, complicaciones, estancia hospitalaria y recurrencia, de los 3 períodos con acceso laparoscópico con el grupo control (acceso abierto).

<b>Tabla LVII – Comparación del grupo control CRA(2003-2005) con el resto de los grupos de cistectomía laparoscópica.</b>							
<b>Variable</b>	<b>CRA(N=96)</b>	<b>CRL-I(N=57)</b>	<b>p (CRA vs CRL-I)</b>	<b>CRL-D (N=94)</b>	<b>p (CRA vs CRL-D)</b>	<b>CRL-C(N=45)</b>	<b>p (CRA vs CRL-C)</b>
<b>Duración</b>	270(IQR 228-300)	365(IQR 312-400)	0,0001	305(IQR 259-366)	0,0001	263(IQR 218-300)	0,40
<b>Transfusión intraoperatoria</b>	46(53,5%)	17(30,4%)	0,007	15(16%)	0,0001	4(8,9%)	0,0001
<b>Complicaciones Clavien-Dindo:</b>			0,15		0,003		0,03
• <b>No</b>	24(25%)	20(25,1%)		46(48,9%)		24(53,3%)	



• I	5(5,2%)	2(3,5%)		8(8,5%)		3(6,7%)	
• II	31(32,3%)	23(40,4%)		24(25,5%)		8(17,8%)	
• IIIa	3(3,1%)	3(5,3%)		4(4,3%)		3(6,7%)	
• IIIb	20(20,8%)	9(15,9%)		6(6,4%)		5(11,1%)	
• IVa	2(2,1%)	0		2(2,1%)		1(2,2%)	
• IVb	1(1%)	0		2(2,1%)		0	
<b>Complicaciones Clavien≥III</b>	36(37,5%)	12(21,1%)	0,03	16(17%)	0,002	10(22%)	0,07
<b>Mortalidad (Clavien V)</b>	10(10,4%)	0	0,01	2(2,1%)	0,02	1(2,2%)	0,09
<b>Complicaciones más frecuentes:</b>							
• <b>Obstrucción Int</b>	2(2,1%)	3(5,3%)	0,29	1(1,1%)	0,57	0	0,33
• <b>Íleo adinámico</b>	12(12,5%)	5(8,8%)	0,48	18(19,1%)	0,21	7(15,6%)	0,62
• <b>Infección H.Q.</b>	27(28,1%)	8(14%)	0,04	7(7,4%)	0,0001	2(4,4%)	0,001
• <b>Sepsis urinaria</b>	8(8,3%)	10(17,5%)	0,09	11(11,7%)	0,44	4(8,9%)	0,91
• <b>Uropatía</b>	0	1(1,8%)	0,19	1(1,1%)	0,31	1(2,2%)	0,14
• <b>obstructiva</b>	5(5,2%)	0	0,08	4(4,3%)	0,76	2(4,4%)	0,85
• <b>Sepsis abdominal</b>	22(22,9%)	4(7%)	0,02	1(1,1%)	0,0001	5(11,1%)	0,10
• <b>Evisceración</b>	7(7,3%)	5(5,3%)	0,62	5(5,3%)	0,58	0	0,06
	10(10,4%)	0	0,01	5(5,3%)	0,19	1(2,2%)	0,09

• Fístula urinaria	9(9,4%)	2(3,5%)	0,17	5(5,3%)	0,29	1(2,2%)	0,12
• Fístula intestinal	11(11,5%)	0	0,008	1(1,1%)	0,0003	0	0,02
• Absceso pélvico	8(8,3%)	2(3,5%)	0,24	3(3,2%)	0,13	1(2,2%)	0,17
• Sepsis por CVC							
• Neumonía							
<b>Transfusión postoperatoria</b>	40(41,7%)	24(42,1%)	0,96	12(12,8%)	0,0001	6(13,3%)	0,001
<b>Estancia</b>	15(IQR 11-28)	13(IQR 10-19)	0,01	12(IQR 10-16)	0,002	11(IQR 8-15)	0,005
<b>Recurrencia</b>	53(55,2%)	24(42,1%)	0,18	40(42,6%)	0,08	18(40%)	0,09

CRA – cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de implantación - cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de desarrollo - cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de consolidación - cistectomía laparoscópica(2015-2016).

El tiempo de duración de la cistectomía fue significativamente mayor que en el grupo de control en el periodo de implantación ( $p=0,0001$ ) y en el de desarrollo( $p=0,0001$ ), no así en el de consolidación( $p=0,40$ )(gráfico 21).

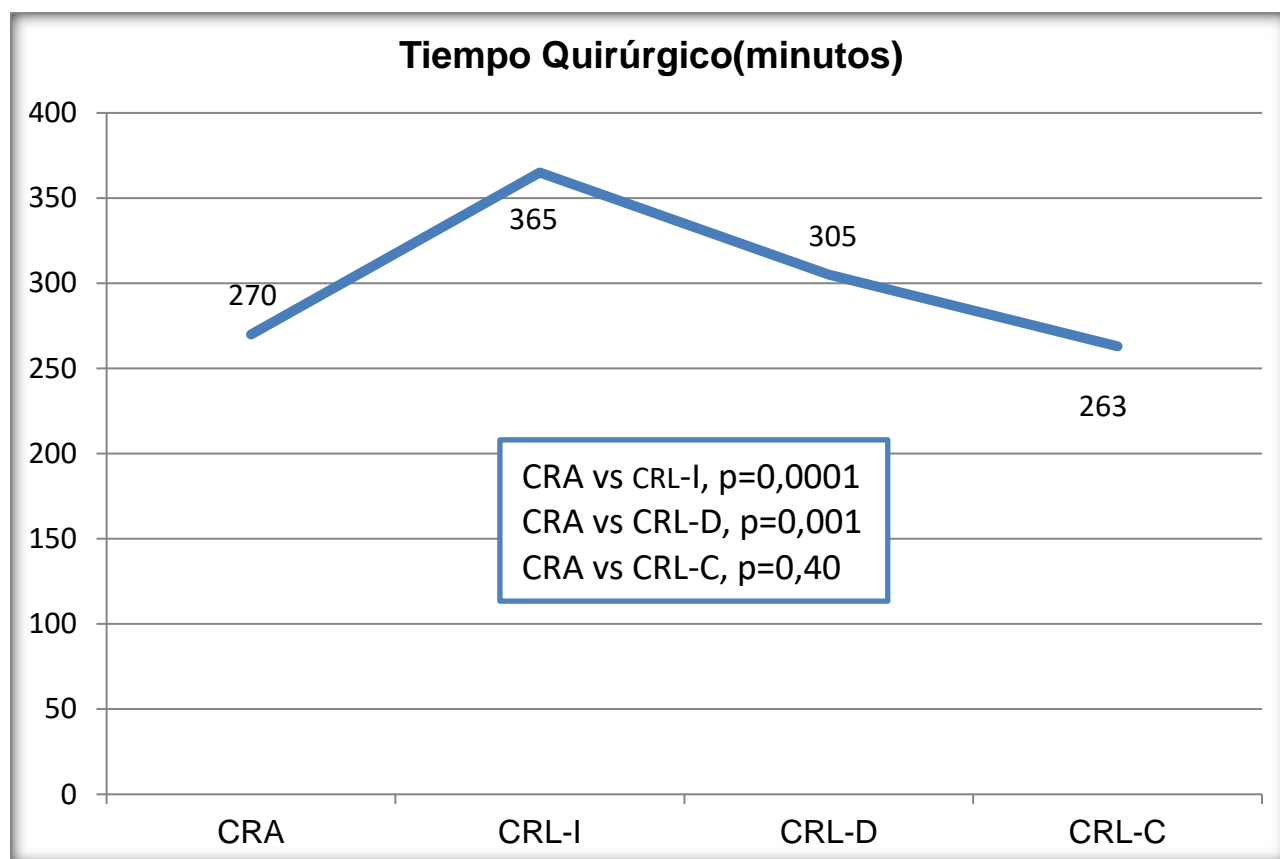


Gráfico 21 – Evolución en el tiempo de la duración de la cistectomía (mediana). CRA – cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de Implantación de la cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de Desarrollo de la cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de Consolidación de la cistectomía laparoscópica(2015-2016).

En cuanto a la transfusión intraoperatoria, en los 3 periodos de acceso laparoscópico el consumo de hemoderivados fue menor de forma significativa.

En la transfusión postoperatoria no existieron diferencias con el grupo control en el periodo de implantación ( $p=0,96$ ), pero sí en los otros dos periodos (CRL-D- $p=0,001$ ) y (CRL-C- $p=0,001$ ) (gráfico 22).

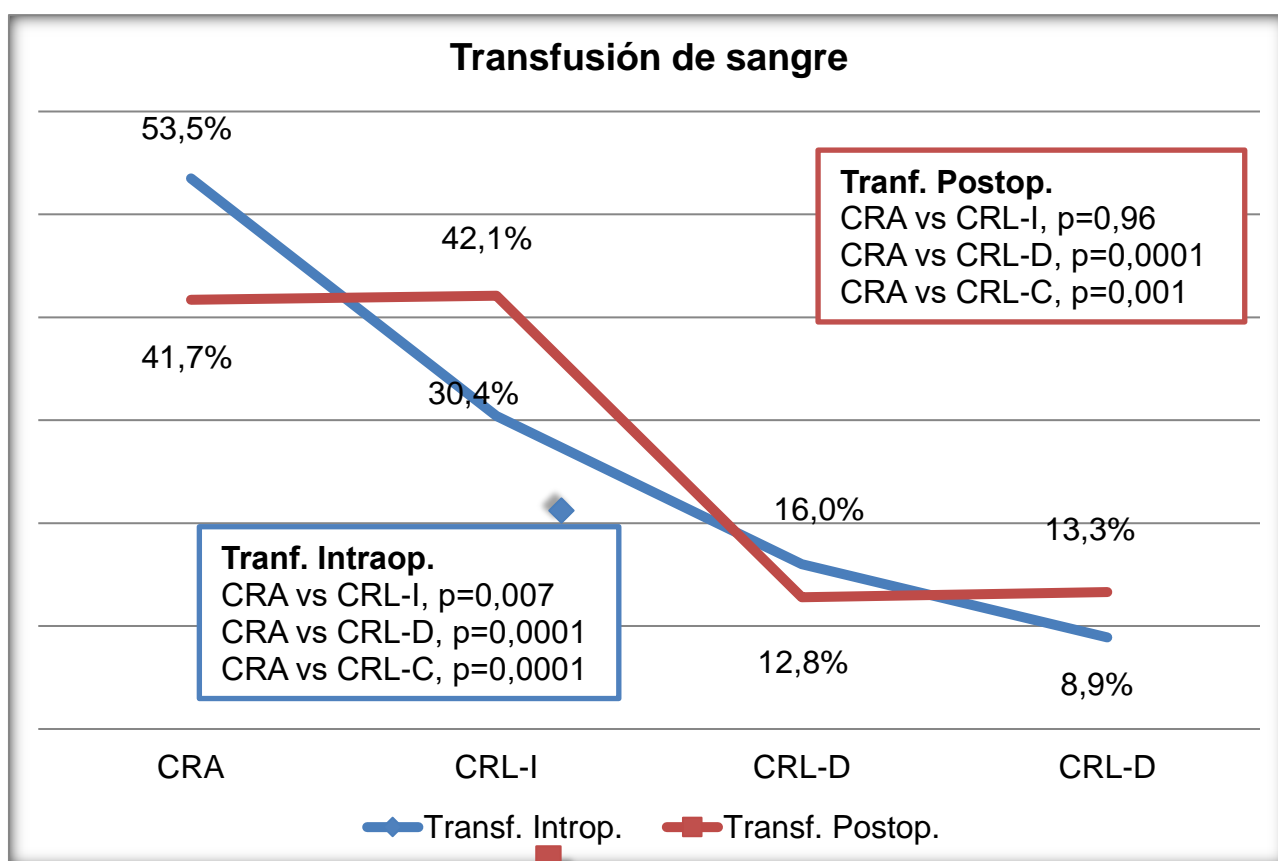


Gráfico 22– Evolución de las necesidades de transfusión en el tiempo. CRA – cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de Implantación de la cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de Desarrollo de la cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de Consolidación de la cistectomía laparoscópica(2015-2016).

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, en el periodo de implantación no se observaron diferencias significativas ( $p=0,14$ ) con el grupo control, mientras que si las hubo en los otros dos periodos(CRL-D- $p=0,003$  y CRL-C- $p=0,03$ ).

En cambio, las complicaciones graves(Clavien $\geq$ III) disminuyeron de forma significativa desde el periodo de implantación( $p=0,03$ ) y se mantuvo en el periodo de desarrollo( $p=0,002$ ), en el periodo de consolidación( $p=0,07$ ) presentó una tendencia muy importante a la significación (gráfico 23).

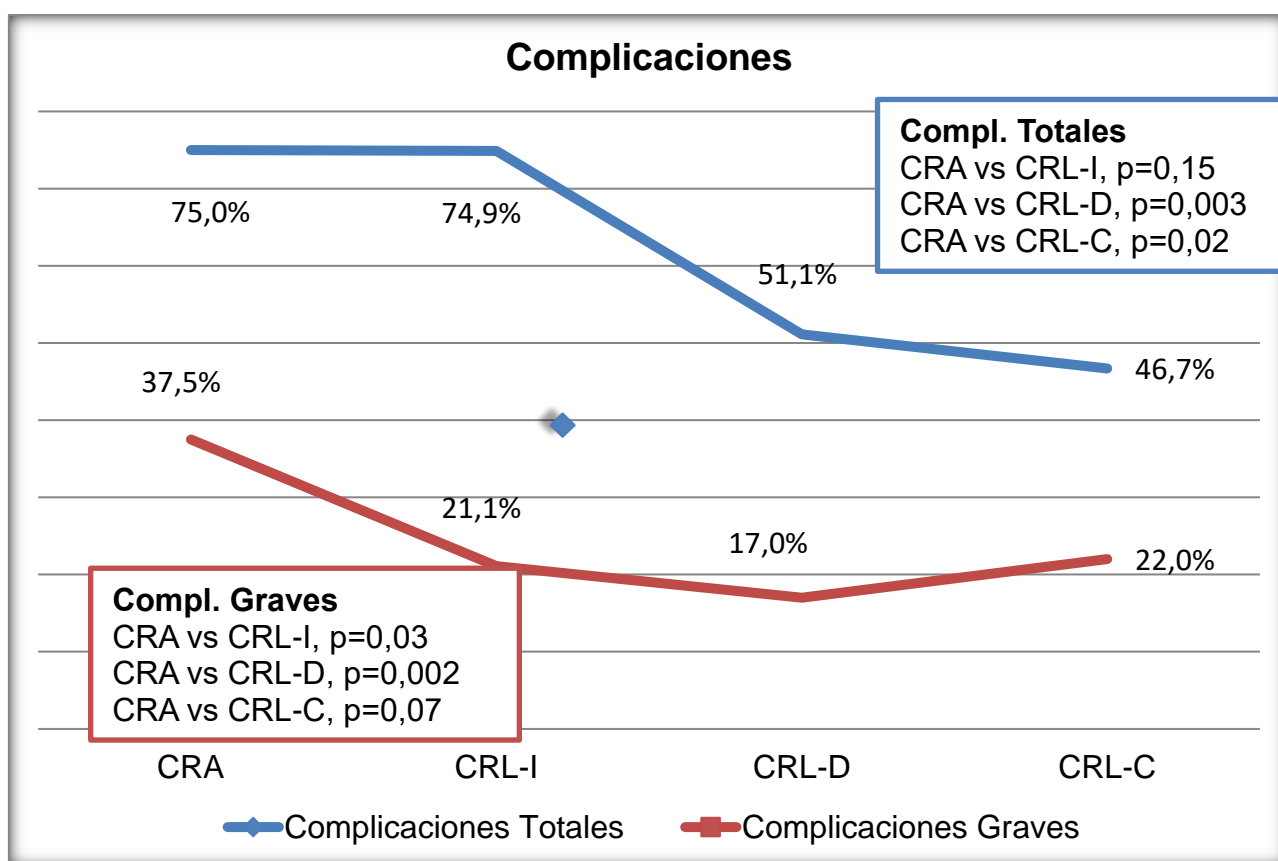


Gráfico 23 – Evolución de las complicaciones en el tiempo .CRA – cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de Implantación de la cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de Desarrollo de la cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de Consolidación de la cistectomía laparoscópica(2015-2016).

La disminución de las complicaciones fue fundamentalmente a expensas de la disminución sobre todo de las infecciones de la herida quirúrgica y la evisceración (gráfico 24).

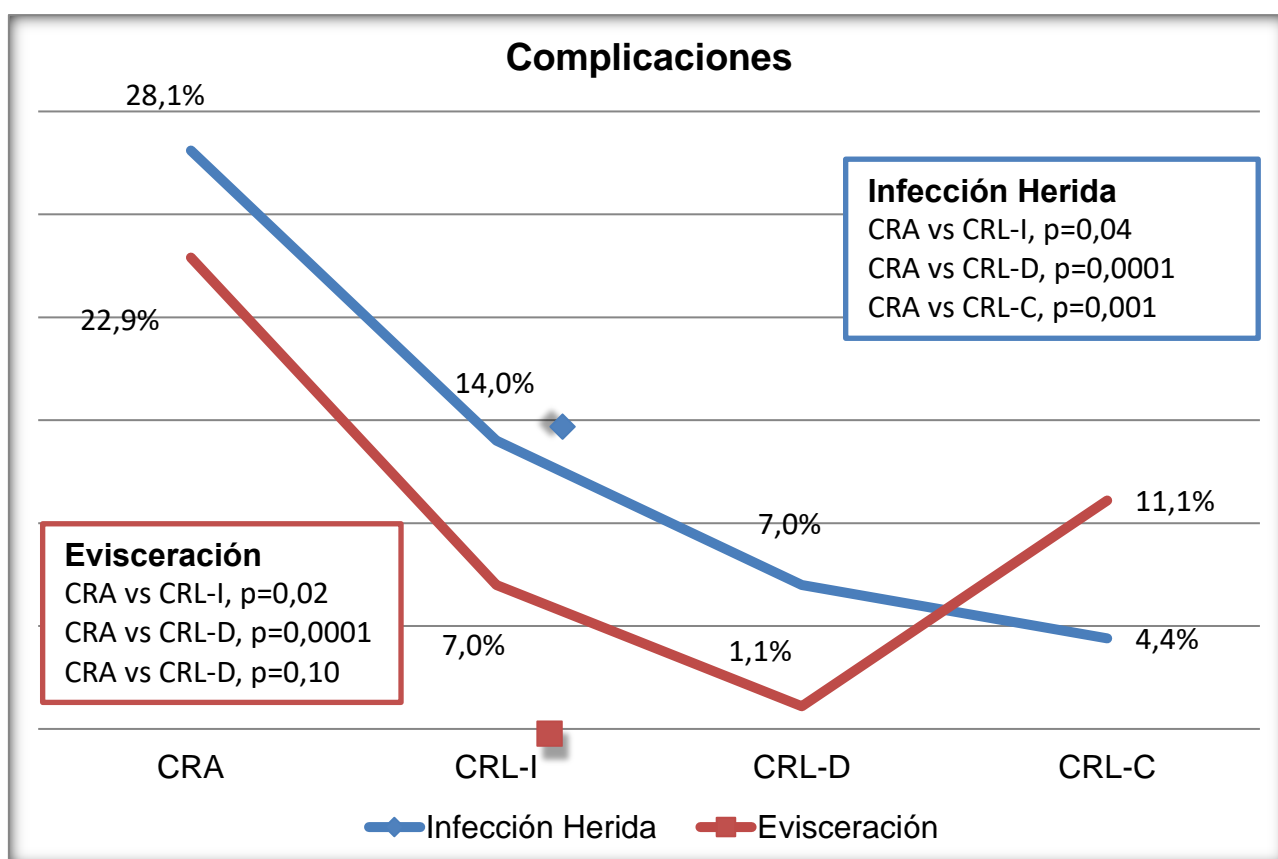


Gráfico 24 – Evolución de la infección de la herida quirúrgica y de la evisceración en el tiempo. CRA – cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de Implantación de la cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de Desarrollo de la cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de Consolidación de la cistectomía laparoscópica(2015-2016).

La mortalidad disminuyó también desde el periodo de implantación( $p=0,01$ ), en el de desarrollo( $p=0,02$ ) y en el periodo de consolidación presentó una tendencia importante a la significación( $p=0,09$ ) con respecto al grupo control.

La estancia hospitalaria disminuyó desde el periodo de implantación ( $p=0,01$ ) consolidándose esta disminución en los otros dos periodos de estudio(CRL-D- $p=0,002$  y CRL-C- $p=0,005$ ) (gráfico 25).

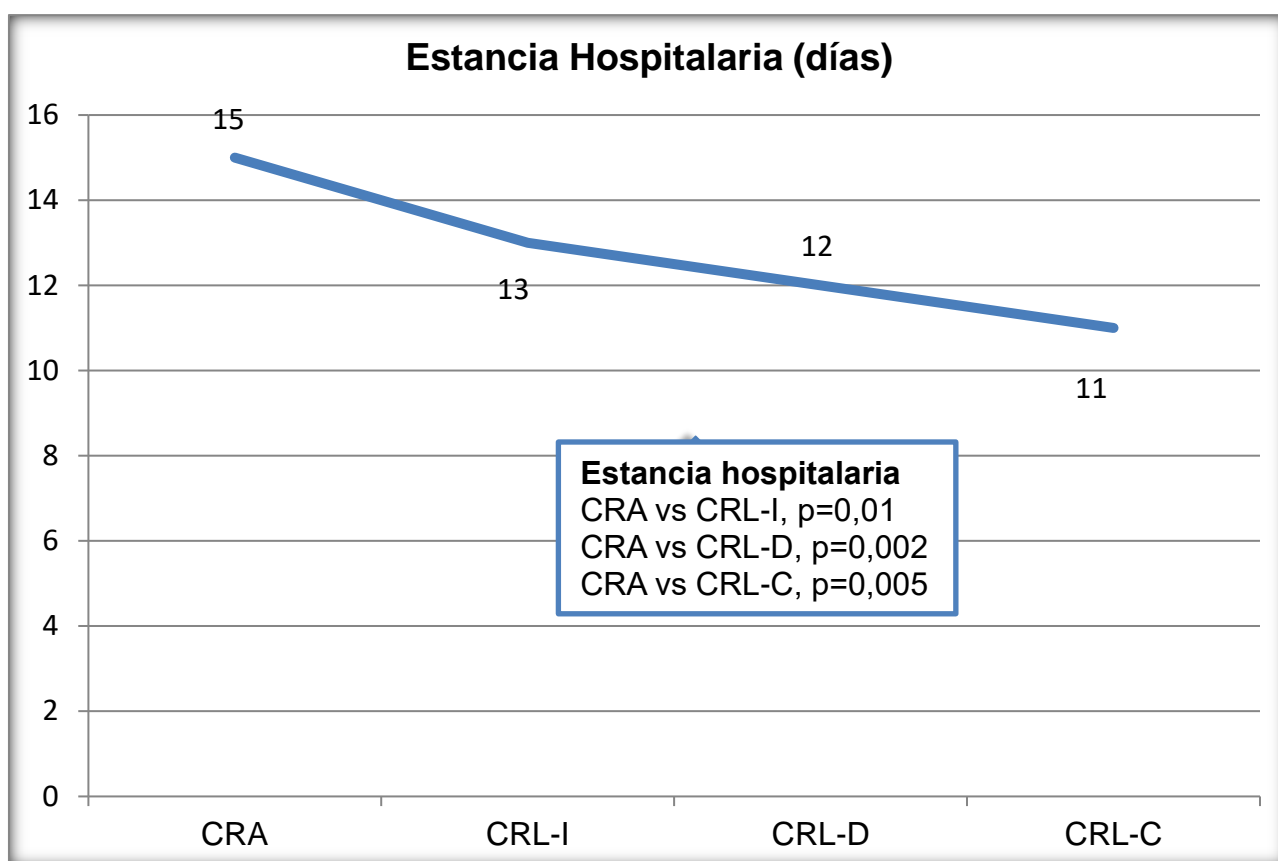


Gráfico 25 – Evolución de la estancia hospitalaria (mediana) en el tiempo. CRA – cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de Implantación de la cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de Desarrollo de la cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de Consolidación de la cistectomía laparoscópica(2015-2016).

En el gráfico 26 a modo de resumen se detallan la evolución de las transfusiones, las complicaciones y el estado de los márgenes quirúrgicos en los distintos grupos de estudio.

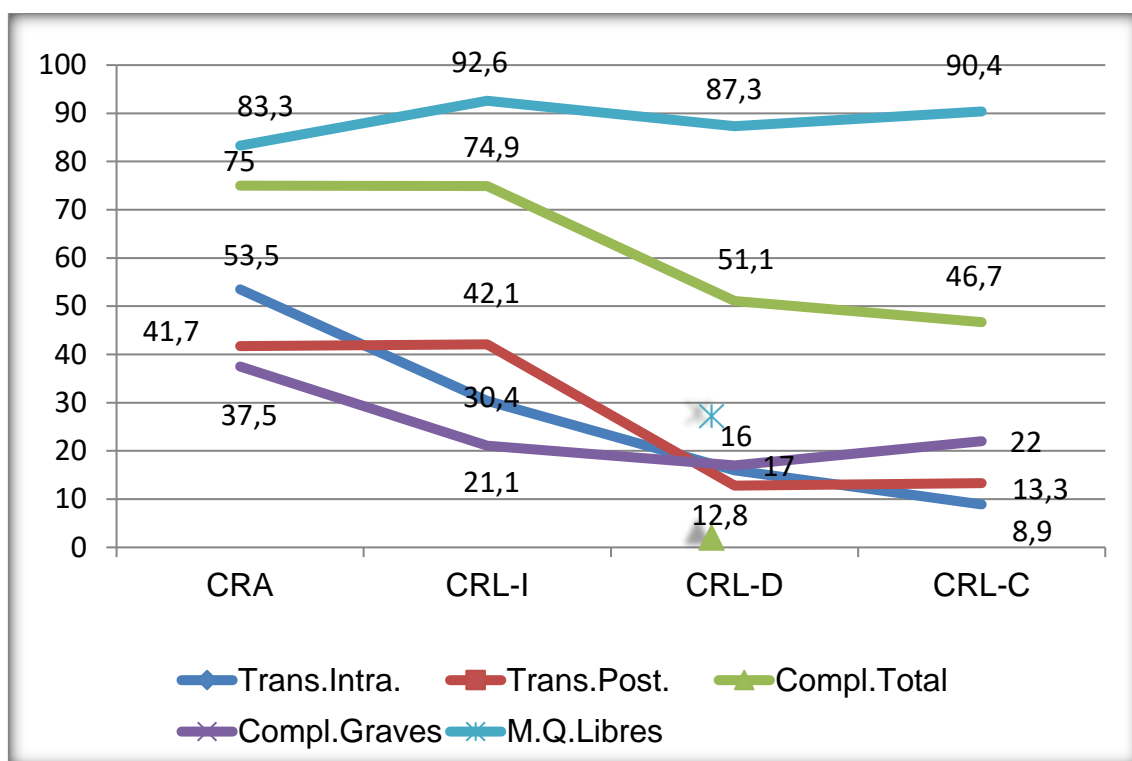


Gráfico 26 – Evolución de las transfusiones, complicaciones y estado de los márgenes quirúrgicos (porcentaje) en el tiempo. CRA– cistectomía abierta(2003-2005) grupo control; CRL-I: Periodo de Implantación de la cistectomía laparoscópica(2006-2010); CRL-D: Periodo de Desarrollo de la cistectomía laparoscópica(2010-2014); CRL-C: Periodo de Consolidación de la cistectomía laparoscópica(2015-2016).



## **5 – DISCUSIÓN.**

## **5. DISCUSION**

En este estudio retrospectivo que compara el acceso abierto con el laparoscópico en los pacientes con carcinoma vesical tratados con cistectomía radical, observamos que el acceso laparoscópico a la cistectomía disminuye de forma significativa las complicaciones postoperatorias totales y también las graves, sobre todo la infección de la herida quirúrgica y la evisceración. El acceso abierto a la cistectomía y la duración de la misma se comportaron como factores predictores independientes de complicaciones postoperatorias, riesgo de transfusión y de una mayor estancia hospitalaria. En la evaluación oncológica, la vía de acceso a la cistectomía, no influyó en la supervivencia cáncer específica, supervivencia global, incidencia de márgenes positivos, ni en la supervivencia cáncer específica. Se observaron diferencias en el patrón de recurrencia entre el acceso laparoscópico y el abierto, aunque éstas no fueron significativas. En la evaluación de la serie de CRL, ésta frente a la cistectomía abierta, mejora desde su implantación(curva de aprendizaje) el porcentaje de transfusiones, de complicaciones y la estancia hospitalaria, a expensas de un mayor tiempo quirúrgico, aunque éste tras un largo periodo, consigue igualarse e incluso disminuir frente a la cistectomía abierta.

### **5.1. DURACIÓN DE LA CISTECTOMÍA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE.**

El tiempo quirúrgico es un parámetro que se relaciona con la curva de aprendizaje de una técnica quirúrgica, con su complejidad y además, se relaciona con las tasas de complicaciones del procedimiento. Por tanto, es un parámetro más en la comparación de resultados entre dos técnicas y que permite definir la reproductibilidad de la cirugía.

Novara <sup>113</sup> atribuye entre otras causas, a la dificultad técnica de la cistectomía laparoscópica y las dudas surgidas en la reproductibilidad de la técnica como causas que han dificultado la implementación de la cirugía mínimamente invasiva en la cistectomía radical.

En nuestro estudio encontramos un menor tiempo quirúrgico global del abordaje abierto en la cistectomía comparado con la laparoscopia. El tiempo de la cistectomía abierta se mantiene estable en toda la serie, lo que confirma que el abordaje abierto representa una técnica consolidada, mientras que el tiempo quirúrgico en el abordaje laparoscópico se modifica durante el periodo de estudio; disminuye durante la fase de curva de aprendizaje y tras un periodo de estabilización se consigue disminuir hasta hacerse equiparable al abordaje abierto.

El tiempo quirúrgico en la cistectomía radical está influido también por otros factores asociados a la complejidad quirúrgica: cistectomía en la mujer, tumores localmente avanzados (>cT2), pacientes con mayor riesgo anestésico, presencia de hidronefrosis o radioterapia previa. Además también, la derivación urinaria transintestinal (neovejiga, ureterostomía cutánea) y las cirugías asociadas a la cistectomía (uretrectomías, nefroureterectomía..). La experiencia del cirujano, diferenciada en la cohorte de cirugía abierta por el tipo de cirujano que realiza la cistectomía, curiosamente define un tiempo quirúrgico menor a los urólogos en formación MIR, achacable a que éstos realizaron las cistectomías menos complejas.

En nuestro estudio además del abordaje laparoscópico a la cistectomía, otras variables también se comportaron como factores predictores independientes de aumento del tiempo de la cirugía: sexo femenino, alto riesgo anestésico (ASA

3-4), derivación urinaria transintestinal y la existencia de otros procedimientos asociado a la cistectomía.

## **5.2. COMPLICACIONES SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA**

Un estudio riguroso de las complicaciones quirúrgicas, no sólo deben recoger una adecuada sistemática y estandarización de las complicaciones<sup>89</sup>, sino deben de estar identificadas por el tipo de cirugía realizada<sup>90</sup>. Realizamos un análisis comparativo de dos cohortes contemporáneas homogéneas atendiendo a factores clínicos identificados como asociados a las complicaciones perioperatorias: índice de Charlson, edad, sexo, estadificación clínica, hidronefrosis previa, radioterapia previa, ASA. No existiendo diferencias significativas entre ambos grupos de estudio, excepto en el estadio cN+ (más sospecha de afectación ganglionar en el grupo de CRL). La derivación urinaria en el grupo laparoscópico se realizó de forma extracorpórea, reproduciendo la técnica de la cirugía abierta, y en ambos grupos se realizaron las mismas medidas de manejo intraoperatorio-postoperatorio en el tiempo del estudio.

En las últimas dos décadas se ha comunicado una disminución de la morbilidad de la cistectomía radical: la mejora en el diagnóstico con un acceso del paciente en mejores condiciones a la cirugía, las mejoras anestésicas, del instrumental quirúrgico (selladores, grapadoras) y recientemente la introducción de las medidas de fast-track- ERAS<sup>128</sup>, están entre los factores identificados como favorecedores de la disminución de la morbi-mortalidad de la cistectomía radical. Sin embargo, el impacto de la

cirugía mínimamente invasiva en la morbilidad de la cistectomía radical no está completamente definido. A pesar de la condición de "mínimamente invasiva" de la CRL-CRR, su papel en la disminución de la morbilidad frente a la CRA es controvertido. Posiblemente la minoritaria y lenta incorporación del abordaje laparoscópico a la cistectomía radical, debido a las dudas establecidas por grandes centros acerca de la seguridad oncológica en el tratamiento del cáncer vesical invasivo<sup>82</sup>, han contribuido a una limitación de estudios que permitan definir el verdadero efecto de la laparoscopia y robótica en la cistectomía radical.

Las ventajas en la morbilidad del acceso laparoscópico a la cistectomía radical frente al acceso abierto ha sido ampliamente evaluado<sup>129 130, 131, 85</sup>.

El acceso laparoscópico se caracteriza por una menor agresión quirúrgica que asocia un menor sangrado, menor tasa de transfusiones y menor necesidad de analgesia con una estancia menor, sin embargo esto no siempre se correlaciona con una menor incidencia global de complicaciones<sup>86</sup>. En una revisión reciente de las mayores series publicadas de cistectomías laparoscópicas, se pone de manifiesto la dificultad de establecer conclusiones por la falta de estandarización de las complicaciones, lo que impide establecer una conclusión definitiva del papel de este acceso en la cistectomía<sup>85</sup>. Por otra parte, los estudios comparativos entre los distintos accesos en la cistectomía sólo permiten establecer criterios de "no inferioridad" del acceso mínimamente invasivo frente a la CRA.

Los dos estudios aleatorizados publicados, no exentos de sesgos, no permiten establecer una diferencia significativa en la tasa de complicaciones entre la CRA y la cirugía mínimamente invasiva<sup>86</sup>: En el estudio randomizado CORAL

publicado en 2016 por Khan <sup>86</sup> comparan por vez primera el abordaje abierto, laparoscópico y robótico, sin encontrar diferencias significativas en la tasa de complicaciones a 90 días postoperatorios, aunque si establecen una tendencia a una menor tasa de complicaciones evaluado a 30 días postoperatorio en el grupo de laparoscopia. Bochner <sup>87</sup> diseña un estudio randomizado evaluando de forma prospectiva complicaciones a 90 días entre abordaje abierto y robótico a la cistectomía radical, no encuentran diferencias significativas entre ambos al intentar establecer una diferencia de un 20% en la tasa de complicaciones. Ambos estudios si que encuentran en los sub-análisis, una menor tasa de sangrado y estancia postoperatoria en los abordajes mínimamente invasivos (laparoscopia, robótica) a expensas de un mayor tiempo quirúrgico.

Otros autores<sup>88</sup> recientemente en una serie comparativa entre CRL y CRA, observaron una mejora en la tasa de transfusiones intra-postoperatoria y menor tasa de infecciones de herida y evisceración en las CRL frente a las CRA, sin observar una menor tasa de complicaciones totales a 90 días.

El nuestro análisis de las complicaciones observamos una menor tasa significativa en el grupo de laparoscopia, al estratificar por tipo de complicaciones, identificamos una menor tasa de complicaciones asociadas a la herida quirúrgica (evisceración, infección herida) e infecciosa (absceso pélvico) de forma significativa en el grupo laparoscópico frente a la cirugía abierta, explicable por una menor agresión y exposición abdominal del acceso laparoscópico. También se observa una menor tasa de fistula intestinal en el grupo laparoscópico quizá explicable por un menor tiempo de exposición de las asas intestinales en este acceso. Esta disminución global de las

complicaciones en la serie de CRL, explicarían una disminución significativa de la estancia media de los pacientes sometidos a la CRL frente a la CRA. La presencia de uropatía obstructiva es similar en ambos grupos, por lo que en nuestra serie no parece que la disección ureteral laparoscópica comprometa la vascularización ureteral determinando, por isquemia, estenosis a corto plazo, aunque en este estudio no evaluamos las complicaciones a largo plazo.

Resulta especialmente interesante el subanálisis de las complicaciones graves (Clavien III-IV) y la mortalidad (Clavien V). En nuestra serie a diferencia de otras publicadas, el acceso mínimamente invasivo de la cistectomía no sólo se beneficia de un menor tasa de transfusiones y de complicaciones asociadas a la herida quirúrgica (infección de herida, evisceración, absceso...), sino que de forma significativa también hay una reducción de las complicaciones graves y de la mortalidad comparadas con el estándar quirúrgico, que en nuestro estudio representa la cistectomía abierta. Parece evidente que la experiencia quirúrgica previa en cirugía mínimamente invasiva y, el hecho de que el programa de la cistectomía laparoscópica fuera de inicio reducido a sólo dos cirujanos ha contribuido a estos buenos resultados.

Por último, en el análisis multivariante de los distintos factores relacionados con las complicaciones en la cistectomía radical identificamos en nuestra serie, al tiempo quirúrgico y el tipo de abordaje como factores independientes predictores: el mayor tiempo quirúrgico se suele asociar a una mayor complejidad de la cirugía realizada por lo que no de extrañar que existan más complicaciones, y el abordaje laparoscópico se puede considerar como factor predictor protector de complicaciones en la cistectomía.

### **5.3. NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.**

La transfusión sanguínea, en una cirugía exéretica como es la cistectomía radical, se asocia a complejidad quirúrgica, curva de aprendizaje y en última instancia a la morbilidad del procedimiento quirúrgico.

La complejidad quirúrgica la podemos identificar con variables como la cirugía en mujer (debido a que la anatomía vascular de la pelvis femenina es más compleja, a que es una cirugía menos frecuente que en el varón, y asociar una histerectomía con doble anexectomía), pacientes con radioterapia previa o hidronefrosis y los casos localmente avanzados (>pT2).

Las cirugías realizadas por urólogos en formación (MIR) se pueden considerar realizadas en una curva de aprendizaje.

Por último, la presencia de complicaciones también se asocia a mayor riesgo de transfusión postoperatoria (Clavien >III).

En nuestro estudio, en el análisis de variables asociadas a transfusión intraoperatorias, identificamos a las asociadas a complejidad como la cistectomía en la mujer como factor predictor independiente, y la hidronefrosis con una gran tendencia a la significación, al igual que las realizadas por un urólogo en formación (MIR).

El porcentaje de transfusión intraoperatoria fue menor significativamente en el acceso laparoscópico. El acceso abierto y el sexo femenino se comportaron como variables predictoras independientes de transfusión intraoperatoria. La realización por un urólogo en formación (MIR) presentó una importante tendencia a la significación.



En el postoperatorio la incidencia de transfusión también fue menor de forma significativa en el acceso laparoscópico. El acceso abierto y la existencia de complicaciones graves (Clavien  $\geq$  III) se comportaron como variables predictoras independientes de transfusión postoperatoria.

El acceso laparoscópico en la cistectomía se podría considerar como un factor de riesgo de transfusión, debido a la complejidad quirúrgica y en nuestra serie de estudio por formar parte de nuestra curva de aprendizaje. Sin embargo, en nuestro estudio observamos una menor tasas de transfusión intra y postoperatoria en el acceso laparoscópico frente a la cirugía abierta. Estos resultados son coincidentes por la mayoría de los estudios publicados <sup>130,85</sup>.

Además identificamos a la cirugía abierta como factor predictor independiente de transfusión intra y postoperatoria frente a la cirugía laparoscópica. Probablemente explicable por la mejor visión que se tiene durante la cirugía laparoscópica en la disección de los órganos pélvicos así como el efecto “hemostático” venoso del neumoperitoneo.

#### **5.4. ESTANCIA HOSPITALARIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.**

La estancia hospitalaria en un procedimiento quirúrgico se relaciona con la complejidad y la morbilidad de la cirugía. Aunque no están claras las variables que se relacionan con la estancia hospitalaria en la cistectomía radical, podemos definir variables modificables y no modificables.

Definimos variables no modificables las asociadas a una teórica mayor complejidad de la cirugía: cistectomía en la mujer, radioterapia previa,

derivación urinaria (neovejiga, ureteroileostomía) y la cirugía realizada en pacientes con riesgo anestésico alto (ASA), mayor morbilidad según el índice de Charlson o edad alta ( $\geq 70$  años). Como variables modificables en la cistectomía radical: procedimiento realizado por un urólogo en formación, el tipo de abordaje (abierto o laparoscópico) y la presencia de complicaciones postoperatorias.

En el estudio multivariante identificamos como factores predictores independientes de mayor estancia hospitalaria en la cistectomía el sexo femenino y las complicaciones postoperatorias. Al comparar la estancia entre la CRA y los distintos períodos en que hemos dividido la CRL (análisis univariante), observamos una diferencia significativa a favor de la CRL en todos los períodos, atribuible a la implementación de las medidas de fast-track quirúrgicas según el protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)<sup>120</sup> y a una menor tasa de complicaciones.

Las estancias hospitalarias publicadas en las cistectomías laparoscópicas comparada con la cirugía abierta son muy variables<sup>132,118</sup> y son superponibles a nuestros resultados. Por otra parte, como ya se ha publicado por otros autores<sup>133</sup>, en nuestra serie no encontramos aumento de la estancia en pacientes añosos ( $>70$  años), lo que avalaría la seguridad de la cistectomía en este subgrupo de pacientes.

Tras nuestra curva de aprendizaje, al final del periodo de estudio la estancia en el acceso laparoscópico está estabilizada en una mediana de 10 días, explicable porque en nuestro protocolo se retiran los tutores ureterales al décimo día postoperatorio, y al trabajar en un hospital donde no se consideran

como costes imputables directos del procedimiento a la estancia, los pacientes prefieren esperar al alta tras la retirada de los catéteres.

### **5.5. MÁRGENES QUIRÚRGICOS DE RESECCIÓN SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.**

Los márgenes quirúrgicos afectos constituyen una de las principales variables predictoras de recurrencia en la cirugía oncológica y por tanto, es una importante variable asociada a mortalidad cáncer específica.

La cistectomía radical es un procedimiento quirúrgico exigente técnicamente. Ello junto con la alta morbilidad que asocia ha motivado el requerimiento de muchos urólogos para que sea realizada en centros con gran experiencia. En este contexto, el Bladder Cancer Collaborative Group estableció los criterios oncológicos de calidad en la cistectomía radical: definidos entre otros, por la presencia de unos márgenes quirúrgicos <10% en pT0-2 y <15% en pT3-4 <sup>76</sup>.

En nuestro estudio los márgenes quirúrgicos entre CRA y CRL son similares sin que existan diferencias significativas (8,8% frente a 7,8%), siendo equiparables a las grandes series publicadas de CRA <sup>134</sup> y CRL <sup>93</sup> y cumpliendo los estándares de calidad de la cistectomía radical establecidos. Cuando analizamos los márgenes por grupos de riesgo, pT0-2 pN0 y pT3-4pN0 en ambos abordajes, observamos también la ausencia de diferencias significativas entre ellas. Tan sólo en el estudio RAZOR<sup>135</sup>, estudio abierto randomizado entre CRA y CRR, se describen tasas mayores de márgenes en el grupo robótico, aunque de forma no significativa, que los autores atribuyen a la curva de aprendizaje en la serie de CRR. En nuestro estudio, aunque incluye nuestra

curva de aprendizaje de la CRL, los márgenes son equiparables entre ambos accesos y similares a los estándares publicados. Estos resultados avalarían el acceso laparoscópico como de “calidad” en la cistectomía, sin embargo nuestro estudio tiene también como objetivo definir si el acceso laparoscópico puede constituir un factor predictor en la afectación de márgenes quirúrgicos. Por ese motivo, incluimos el tipo de acceso en el análisis de variables que pueden influir en los márgenes quirúrgicos junto a la radioterapia previa, hidronefrosis y estadificación pTN. Sólo el estadiaje patológico pN+ y pNx se comportaron como factores predictores independientes. El estadio localmente avanzado, pT3-4pN0 presentó una importante tendencia a la significación. El acceso laparoscópico en la cistectomía radical no influyó en los márgenes quirúrgicos.

## **5.6. PATRÓN DE RECURRENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.**

Varios estudios recientes parecen avalar la eficacia oncológica del acceso laparoscópico (clásico y robótico)<sup>136,118</sup>.

Sin embargo, el acceso laparoscópico en la cistectomía radical ha sido motivo de controversia desde su inicio por la descripción de una mayor recurrencia peritoneal frente al acceso abierto, especialmente en tumores localmente avanzados (cT3-4 o cN+), este aumento del riesgo de diseminación tumoral se le ha atribuido a la insuflación del neumoperitoneo<sup>71,72</sup>. Bochner, describe una mayor tasa de recurrencias peritoneales en los pacientes sometidos a cistectomía robótica<sup>137</sup>.Y además, se ha descrito recientemente un patrón de recurrencias diferentes<sup>91</sup>.

Estos estudios parecen indicar que la técnica laparoscópica, mediada por la insuflación intraperitoneal con CO<sub>2</sub>, pudiera tener un efecto fisiopatológico, todavía no muy bien definido, que explicaría el distinto patrón de recurrencia descrito frente a la cirugía abierta y además, abre un necesario debate de seguridad de esta técnica en la cistectomía <sup>75</sup>. En este sentido, debido a la descripción de casos de diseminación del tumor urotelial asociado a la cirugía laparoscópica desde su inicio, la cistectomía radical laparoscópica sigue unas recomendaciones técnicas como es el clipaje de la uretra y uréteres para evitar la salida de orina de la vejiga durante la cistectomía con el consiguiente riesgo de diseminación tumoral, así como la extracción de la pieza quirúrgica aislada mediante un bolsa de extracción impermeable a las células <sup>96</sup>.

En nuestro estudio observamos una mayor tasa significativa de recurrencias en el grupo de CRA (63,2% vs 42,5%). Este resultado debe ser considerado con cautela debido a las diferencias en las características basales de las series estudiadas: número ganglios en la linfadenectomía y estadiaje patológico. En todo caso estos resultados apuntarían a que la CRL no es inferior en tasa de recurrencia frente al estándar de la CRA.

Conocida es la asociación ente recurrencia y supervivencia cáncer específica y como se recogen en recientes publicaciones, así como en nuestros resultados previamente publicados<sup>138,139</sup>, el abordaje laparoscópico en la cistectomía es equiparable al abordaje abierto en control oncológico<sup>98,140</sup>.

De los factores conocidos como asociados a riesgo de recurrencia tras cistectomía radical<sup>141</sup>, en nuestro estudio identificamos a la linfadenectomía ampliada como factor protector sobre la recurrencia y el estadio tumoral

patológico se identificó como un factor predictor de recurrencia. La vía de acceso a la cistectomía no influyó en la recurrencia.

Otros factores descritos en la literatura<sup>142</sup>, como la transfusión perioperatoria o la histología tumoral, no se asocian a mayor riesgo de recidiva en nuestro estudio.

Estos datos parecen corroborar el papel del número de ganglios resecados (extensión de linfadenectomía) en los resultados oncológicos de la cistectomía radical y coinciden con lo publicado por otros autores<sup>143,144</sup>. En nuestro estudio los pacientes con CRA fueron sometidos en su mayoría a una linfadenectomía estándar, con un número de ganglios resecados en el total de la serie menor que en la serie de CRL, ello podría explicar la menor tasa de recurrencia del grupo de CRL, y a la vez pone de manifiesto una de las principales limitaciones del estudio: un estudio retrospectivo con diferencias en el tipo de linfadenectomía realizada.

Por otra parte, coincidiendo con Nguyen<sup>74</sup>, en nuestro estudio encontramos un patrón distinto de recurrencia entre ambas técnicas quirúrgicas: en la CRL observamos a la afectación ganglionar como lugar más frecuente de primera recurrencia frente a la afectación a distancia en la CRA. También observamos una mayor frecuencia de afectación peritoneal en la CRL, aunque no hemos identificado ninguna afectación en los lugares de los trocares.

Este patrón diferente entre ambas técnicas, también descritas recientemente por otros autores<sup>145,116</sup>, nos obliga a ser precavidos en el abordaje laparoscópico de la cistectomía y pone de manifiesto la necesidad de estudios prospectivos que profundicen en sus potenciales riesgos y permitan definir el efecto del abordaje en el tratamiento de los tumores de urotelio.

## 5.7. SUPERVIVENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA CISTECTOMÍA.

Los datos de control oncológico disponibles son limitados por la escasez de estudios con suficiente potencia que permitan establecer datos comparables entre el abordaje laparoscópico y el estándar - CR abierta. Los datos publicados correspondientes a estudios no randomizados <sup>92,93,94</sup> ofrecen resultados oncológicos superponibles a las series clásicas de cirugía abierta.<sup>95</sup>

Del estudio randomizado CORAL <sup>97</sup> se ha publicado recientemente los resultados a largo plazo de supervivencia: Khan analiza los resultados de supervivencia libre de recurrencia, cáncer específico y global a 5 años de un total de 60 pacientes randomizados a abordaje abierto, laparoscópico o robótico. Este estudio no encuentra diferencias significativas entre los distintos abordajes. Sin embargo, como apuntan los autores, se necesitarán estudios con mayor muestra para poder concluir la equivalencia en términos de supervivencia entre la cirugía abierta y la mínimamente invasiva.

Los resultados oncológicos de la cistectomía radical en el tumor vesical dependen fundamentalmente de la biología del tumor y de su estadio. Pero también se han descrito otros factores que influyen como son, los márgenes quirúrgicos <sup>98</sup> y el tipo de linfadenectomía realizada <sup>99</sup>. Estos factores son en gran parte dependientes del tipo de cirugía y por tanto, teóricamente modificables. El papel del abordaje quirúrgico es una variable todavía no claramente definida.

En nuestro estudio del análisis de la supervivencia global encontramos como factores predictores independientes que empeoran la supervivencia la edad, presencia de recidiva durante el seguimiento y el estadio patológico pTpN. Sin

embargo, identificamos como factores protectores para la supervivencia global el tratamiento adyuvante con quimioterapia. No encontramos diferencias, tanto en el análisis univariante como multivariante en la supervivencia global entre el abordaje abierto y laparoscópico. Nuestros datos confirman los resultados publicados en largas series retrospectivas con un seguimiento a medio plazo, similar al nuestro <sup>91,146,147</sup>. Otro estudio reciente multicéntrico, que excluye el efecto de la curva de aprendizaje, con un gran número de pacientes, comparan el acceso abierto (n=9000) con el acceso robótico (n=1000), y de igual manera no encuentran diferencias en la supervivencia global entre ambos accesos <sup>148</sup>. En una reciente revisión sistemática que engloba 8 estudios randomizados que analizan el acceso mínimamente invasivo (robótico y laparoscópico) con el acceso abierto en la cistectomía, tampoco encuentran diferencias en márgenes afectos ni en supervivencia global a medio y largo plazo<sup>149</sup>.

La supervivencia cáncer específica analizada en nuestro estudio establece una diferencia significativa a favor del acceso laparoscópico en el análisis univariante. Sin embargo, en el análisis multivariante el tipo de acceso no se identifica como factor predictor independiente, a diferencia del estadio patológico pTpN. El tipo de linfadenectomía realizada si influye en la SCE: la linfadenectomía ampliada se comporta como factor protector independiente en la SCE.

Cuando analizamos el número de ganglios obtenidos en la linfadenectomía, en la CRL obtenemos un mayor número de ganglios de forma significativa comparado con la CRA (11 frente a 5). De estos resultados podemos inferir que el abordaje laparoscópico en nuestra serie, permite la obtención de un número de ganglios considerados como adecuados en una linfadenectomía de calidad,



que Herr definió entre 10 y 14 <sup>96</sup>. Y confirma como otros autores han publicado, que el acceso laparoscópico permite realizar una linfadenectomía equiparable a la realizada con el estándar abierto <sup>150</sup>. Los resultados en nuestra serie de CRA, con un número de ganglios obtenidos significativamente menor que en el grupo de CRL, pueden ser explicados porque en el grupo de CRA se realizó una linfadenectomía ampliada en el 8,2% frente al 98,4% en el grupo de CRL. Estos datos constituyen una de las principales limitaciones de este estudio al analizar una serie histórica en la que se realizaron distintos tipos de linfadenectomías <sup>151</sup> atendiendo a los cambios de las guías clínicas durante el periodo de nuestro estudio. Sin embargo, en nuestra serie de CRL se realiza una linfadenectomía comparable con otras series publicadas.<sup>152</sup>

No encontramos en la literatura un subanálisis de la SCE según la vía de acceso y el estadio patológico. En nuestro análisis establecemos tres grupos de riesgo atendiendo al estadio patológico, y tan sólo en el subgrupo pT0-2pN0 observamos una mayor SCE según la vía de abordaje. En el análisis multivariante el acceso laparoscópico frente al abierto, junto a la ausencia de márgenes afectos presentaron una tendencia a la significación.

En los demás subgrupos de riesgo, pT3-4pN0 y pT0-4pN+, la vía de acceso no influye en la SCE. Tan sólo identificamos como factor independiente protector en la SCE en el subgrupo de pacientes pN+ a la quimioterapia adyuvante.

## 5.8. EVALUACIÓN DE LA SERIE DE CISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA.

La reproductibilidad de la técnica quirúrgica constituye el último paso para su validación. En este sentido nosotros hemos analizado nuestra experiencia en CRL incluida la curva de aprendizaje.

La validación de una nueva técnica quirúrgica se basa en demostrar: eficacia, ventajas en morbilidad frente al estándar y reproductibilidad de la misma. Es precisamente la dificultad técnica del abordaje laparoscópico, en una cirugía ya de por si compleja como la cistectomía, y por tanto su reproductibilidad frente al abordaje estándar abierto, el principal escollo para la implementación en muchos centros.

En el análisis de nuestra experiencia laparoscópica hemos definido tres periodos: el periodo de implantación (CRL-I), de desarrollo (CRL-D) y de consolidación (CRL-C) atendiendo al tiempo quirúrgico observado de la cistectomía. El periodo de implantación (CRL-I) representa nuestra “curva de aprendizaje”, es el periodo inicial de nuestra experiencia hasta conseguir una normalización del tiempo quirúrgico y dar paso a un tiempo quirúrgico estandarizado (media 305 min) que hemos definido como fase desarrollo (CRL-D). Consideramos la fase de consolidación (CRL-C) cuando se consiguió disminuir el tiempo quirúrgico (media 263 min). En este último período el tiempo quirúrgico es inferior, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, al estándar abierto (media 270 min). Otros autores establecen el número caso/año como criterio en el análisis de su experiencia, sin embargo ésta sólo es útil cuando durante el periodo de estudio existe un número de casos/año similar y correlativo. Liss et al.<sup>153</sup> realizan una revisión de la literatura sobre cistectomías mínimamente invasivas, describiendo una media de 20 casos para

obtener un tiempo quirúrgico menor de 6,5 horas y de 30 casos para obtener una media de 20 ganglios en la linfadenectomía, aunque los autores reconocen la falta de herramientas de estandarización de las curvas de aprendizaje y la gran variabilidad de los estudios que permitan establecer una definición de la curva de aprendizaje. En nuestro caso hemos optado por el tiempo quirúrgico, debido a que el abordaje laparoscópico en nuestro servicio ha coexistido con el estándar abierto durante años hasta que hemos validado la técnica, por lo que el número de casos/año en nuestra serie es muy variable y no representa fielmente la evolución de la técnica. La comparación de esta serie laparoscópica desde su inicio en 2006, se ha realizado con una serie homogénea comparable y contemporánea de cistectomía abierta, que representa la técnica estándar y consolidada en nuestro hospital. La derivación urinaria se ha realizado siempre de forma extracorpórea, por tanto de igual manera en los dos grupos de cistectomías del estudio.

La estancia hospitalaria, aunque sujeta a ciertos sesgos, también se ha visto disminuida en la CRL con respecto a la CRA y además, en cada período de la curva de aprendizaje. La implementación de las medidas fast-track durante el período de estudio en ambas series explicaría la mejora de la estancia a lo largo de los años en ambas series. Al final de la curva de aprendizaje, la estancia en el acceso laparoscópico está estabilizada en una mediana de 10 días, que corresponde, según nuestro protocolo, al día de retirada de los tutores ureterales y momento del alta del paciente.

Para la validación de este abordaje laparoscópico en nuestro servicio hemos considerado tres aspectos a comparar con el estándar de la cistectomía

abierta: evaluación de morbilidad, eficacia terapéutica y reproducibilidad de la técnica.

Cuando evaluamos la morbilidad de la CRL, observamos que durante el periodo inicial (CRL-I) el número total de complicaciones es similar al de la CRA y durante la fase de desarrollo (CRL-D) y consolidación (CRL-C) de la laparoscopia hay una reducción significativa de las complicaciones con respecto a la CRA. Sin embargo, cuando analizamos los tipos de complicaciones, observamos una disminución significativa, en todas las fases de CRL, de las complicaciones asociadas a la agresión quirúrgica, es decir, infección de herida, abscesos, y evisceraciones. También observamos una menor tasa de transfusión intraoperatoria desde el inicio de la experiencia de la CRL frente a la CRA. La transfusión postoperatoria, excepto en la fase de implementación (CRL-I) que fue similar a la cirugía abierta, también presentó una disminución significativa en los periodos posteriores de la CRL. Estos datos son coincidentes con lo publicado en la literatura <sup>131</sup>. Por otra parte, también desde el inicio de la experiencia de la CRL hay una disminución de las complicaciones graves (Clavien  $\geq$ III) a pesar de que durante los periodos de desarrollo y consolidación (CRL-D y CRL-C) la derivación urinaria, considerada como la causa más frecuente de las complicaciones graves en la cistectomía radical, fue realizada en más del 90% por urólogos en formación.

Hay una disminución significativa de las complicaciones totales en la fase de desarrollo y consolidación de la CRL frente a la CRA, a pesar de que los pacientes intervenidos en estos periodos presentaban mayor porcentaje de estadios localmente avanzados, lo que teóricamente asociaría una mayor tasas de complicaciones y sangrado. Esto refuerza la idea de que la estandarización

de la técnica completa desarrollada en la fase de iniciación por un número limitado de cirujano-staff, dos urólogos, ha facilitado la seguridad de la técnica y el aprendizaje.

En la serie de laparoscopia, menor en número, la tasa de mortalidad fue del 2%, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. Los datos de mortalidad hay que tomarlos con cautela ya que aunque en el grupo control del estudio la mortalidad fue del 10%, en el conjunto de la base de datos de cistectomías abiertas del servicio la mortalidad fue del 5%, explicable por un probable sesgo de selección al coincidir con el inicio de la serie de laparoscopia.

En la evaluación de eficacia terapéutica, hemos considerado los criterios oncológicos de calidad en la cistectomía radical establecidos por el Bladder Cancer Collaborative Group en 2004<sup>96</sup>: márgenes quirúrgicos <10% en pT0-2 y <15% en pT3-4, y número de ganglios obtenidos en la linfadenectomía entre 10 y 14. En nuestra serie de CRL obtenemos unos márgenes quirúrgicos positivos del 7,7% y un número de ganglios (mediana n=11) considerados como estándares oncológicos en los distintos periodos de la curva de aprendizaje de la CRL. No hemos observado diferencias significativas entre CRA y CRL en cuanto a márgenes quirúrgicos y recurrencias ni en el total de la serie ni en la comparación entre los distintos periodos, lo que avala la calidad de la técnica de la CRL, desde su inicio. Estos datos son superponibles a la serie más larga de CRA publicada por Stein et al.<sup>81</sup>

En tercer lugar y por último, la reproductibilidad de la técnica de la CRL se ha hecho evidente por el hecho que al final del periodo de estudio, 2010-2016, el 86% de las CR en nuestro servicio se realizan por este abordaje, sustituyendo

prácticamente en su totalidad la CRA. Además hemos aumentado el número de cirujanos que realizan esta técnica quirúrgica, validando de forma interna la reproducibilidad de la CRL.

Sin embargo, constatamos que la curva de aprendizaje de la CRL es exigente; el tiempo quirúrgico fue mayor frente a la cirugía abierta durante los primeros 151 casos, fases de CRL-I y CRL-D, aunque hay que considerar el mayor tiempo empleado en la linfadenectomía extendida realizada desde el inicio de la CRL frente a la CRA. Tras los primeros 45 casos, se consiguió una reducción del tiempo quirúrgico inicial, hasta alcanzar una media de 300 min de duración de cirugía en la fase de desarrollo (entre los años 2010-14), y ha sido sólo en los dos últimos años (2015-16), periodo de consolidación (CRL-C), cuando observamos una tendencia a una disminución del tiempo quirúrgico de la CRL frente a la cohorte de CRA ( 270 vs 263 min media), aunque probablemente no alcanza la significación estadística por el número reducido de casos en este periodo (CRL-C =45).

Este estudio presenta las siguientes limitaciones:

1. Es un estudio retrospectivo con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios.
2. Al tratarse de una serie de un solo centro, el número de pacientes es inferior al de algunos de los estudios más potentes publicados en la literatura.
3. La variabilidad entre los cirujanos y el número considerable de cistectomías realizadas por los médicos internos residentes durante la época en la que se ha realizado la cistectomía abierta.

4. Las piezas quirúrgicas no han sido evaluadas por el mismo patólogo, aunque todos ellos estaban especializados en patología genitourinaria, estando presente la variabilidad interobservador. Así mismo, no existió correlación entre los patólogos que habían revisado la anatomía de la RTUv para la estadificación clínica y los que analizaban la pieza de CR.
5. La extensión de la linfadenectomía realizada entre los grupos de CRA y CRL es distinta, debido a la modificación de los criterios de extensión de la linfadenectomía en las guías clínicas a lo largo del periodo de estudio, lo que indudablemente puede influir en el tiempo quirúrgico, los resultados oncológicos y la morbilidad.

En resumen en nuestro estudio observamos, desde el periodo de implantación de la cistectomía laparoscópica (CRL-I) una disminución de las transfusiones, de las complicaciones y de la estancia hospitalaria, a expensas de una prolongación del tiempo quirúrgico frente a la CRA. En el periodo de desarrollo (CRL-D) mejoraron los parámetros descritos anteriormente de forma significativa y se mantuvo el tiempo quirúrgico aumentado. En el periodo de consolidación (CRL-C) se disminuyó el tiempo quirúrgico con una tendencia a un menor tiempo frente al grupo control de cirugía abierta, manteniéndose las ventajas de morbilidad.

Hay una gran heterogeneidad de resultados en referencia a las curvas de aprendizaje de los distintos autores en el abordaje mínimamente invasivo de la cistectomía radical, debido a los distintos criterios para definir la curva de aprendizaje y, en que algunos representan la experiencia de distintos centros<sup>154</sup>. Algunos autores observan que su implementación no compromete la seguridad de los pacientes, aunque no describen ventajas significativas

frente a la CRA<sup>155</sup> y otros describen que el aumento de la experiencia mejora la calidad de la linfadenectomía y reduce el tiempo quirúrgico aunque sin mejorar los resultados de la CRA<sup>156</sup>. En cualquier caso, parece que existe un consenso de que en la cistectomía radical la experiencia del cirujano y el volumen de cirugías, son dos factores que se asocian con los resultados e incluso con la mortalidad<sup>157, 158</sup>. Como en otras patologías complejas, la acumulación de esta cirugía en centros de referencia que pudieran asegurarse un número de casos mínimo anual permitiría mejorar los resultados globales. Así la actualización en 2020 de las guías europeas de urología del año 2017 para el tumor vesical musculoinvasivo, recomiendan la realización de un mínimo de entre 10 y 20 cistectomías anuales para mejorar los resultados <sup>77</sup>.

En base a nuestra experiencia, en la implementación de nuevas técnicas/abordajes quirúrgicos especialmente en patologías complejas y con reducido número de casos/año, se debería considerar iniciarlo con un grupo limitado de cirujanos con experiencia quirúrgica.



## **6 – CONCLUSIONES.**

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación clínica, permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados:

1. El tiempo quirúrgico de la cistectomía fue mayor en el acceso laparoscópico en el inicio de la experiencia disminuyendo progresivamente hasta igualarse e incluso disminuir frente al estándar de la cistectomía abierta en el periodo de consolidación.
2. El acceso laparoscópico disminuyó de forma global las complicaciones totales y las graves. Las complicaciones totales disminuyeron a partir de la fase de desarrollo, en cambio las complicaciones graves disminuyeron desde la fase de implantación.
3. El acceso laparoscópico disminuyó las necesidades de transfusión intra y postoperatoria. La transfusión intraoperatoria disminuyó desde la implantación, mientras que la postoperatoria lo hizo en los periodos de desarrollo y consolidación.
4. El acceso laparoscópico disminuyó la estancia hospitalaria de la cistectomía radical. Cuando analizamos los distintos periodos de la serie laparoscópica comparados con la CRA, observamos esta disminución desde el inicio de la serie CRL-I , atribuible a una menor tasa de complicaciones.
5. El acceso laparoscópico no se relacionó con un mayor porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos.
6. El acceso laparoscópico no influyó en las recurrencias ni en el patrón de las mismas.
7. El acceso laparoscópico no influyó en la supervivencia global ni en la supervivencia cáncer específica

8. Como conclusión final, se puede afirmar que la cistectomía laparoscópica comparada con el abordaje abierto es una técnica quirúrgica reproducible, que desde su inicio disminuye las necesidades de transfusión de hemoderivados y las complicaciones postoperatorias, sin influir en los márgenes quirúrgicos, en la recurrencia ni en la supervivencia cáncer específica.



## **7 – BIBLIOGRAFÍA.**

**BIBLIOGRAFÍA:**

- <sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS) en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [consultada el 20 febrero 2020].
- <sup>2</sup> International Agency for research on cancer. Global Cancer Observatory <http://gco.iarc.fr/>. [consultada el 20 febrero 2020].
- <sup>3</sup> Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones. <https://www.ine.es>. [consultada el 20 febrero 2020]
- <sup>4</sup> European cancer observatory (EUCAN) <http://redecancer.org/en/index.cfm> [consultada 20 febrero 2020]
- <sup>5</sup> Estudio epidemiológico de estimación de la incidencia anual de cáncer de vejiga en España 2011 epicav 2011 <https://www.aeu.es/UserFiles/EpiCaV.CRL-Df> [consultada 20 febrero 2020].
- <sup>6</sup> Maltas N, Real F.X. Epidemiology of bladder Cancer. Hematol Oncol Clin N Am 2015;29:177–89.
- <sup>7</sup> Zhang Y. Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev 2013;31:287–304.
- <sup>8</sup> Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. BJU Int 2010;105:300–8.

- 
- <sup>9</sup> Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737–45.
- <sup>11</sup> Silverman D, Devesa SS, Morore LE, Rothman N. Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 1101–27.
- <sup>12</sup> Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;**66** (Suppl 6A); 4–34.
- <sup>13</sup> Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;218:58–63.
- <sup>14</sup> Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MB. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;218:64–78.
- <sup>15</sup> Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environ Health* 2014;2:13-44.
- <sup>16</sup> Murta-Nascimento C, Schmitz-Draeger BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol* 2007;25(3):285–95.
- <sup>17</sup> Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111–5.

- <sup>18</sup> Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78–85.
- <sup>19</sup> Zhou J, Kelsey KT, Giovannucci E, Michaud DS. Fluid intake and risk of bladder cancer in the Nurses' Health Studies. *Int J Cancer* 2014;135:1229–37.
- <sup>20</sup> Turati F, Pelucchi C, Galeone C, Decarli A, La Vecchia C. Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2014;24:151–9.
- <sup>21</sup> Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; 110(7):1862–70.
- <sup>22</sup> Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25: 260–8.
- <sup>23</sup> Alguacil J, Kogevinas M, Silverman D, Malats N, Real FX, García-Closas M, Tardón A. et al. Urinary pH, cigarette smoking, and bladder cancer risk. *Carcinogenesis* 2011;32:843–7.
- <sup>24</sup> Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an update meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer* 2013;13:310.
- <sup>25</sup> Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35:2402–11.
- <sup>26</sup> Hsu I, Vitkus S, Da J, Yeh S. Role of oestrogen receptors in bladder cancer development. *Nat Rev Urol* 2013;10(6):317–26.



- 
- <sup>27</sup> Daugherty SE, Lacey JV Jr, Pfeiffer RM, Park Y, Hoover RN, Silverman DT. Reproductive factors and menopausal hormone therapy and bladder cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer* 2013;133:462–72.
- <sup>28</sup> Daugherty SE, Pfeiffer RM, Sigurdson AJ, Hayes RB, Leitzmann M, Schatzkin A et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer: a pooled analysis. *Am J Epidemiol* 2011;173:721–30.
- <sup>29</sup> Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 2013;8:e71583.
- <sup>30</sup> Hemminki K, Bermejo JL, Ji J, Kumar R. Familial bladder cancer and the related genes. *Curr Opin Urol* 2011;21:386–92.
- <sup>31</sup> Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Poller A et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):379–85.
- <sup>32</sup> Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014;65:742–54.
- <sup>33</sup> Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. Tumours of the urinary tract. In: World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th edn. Lyon, France: IARC Press, 2016: 77–133.
- <sup>34</sup> Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumours. Geneva: World Health Organization, 1973. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41533>.

- <sup>35</sup> Samaratunga H, Makarov DV, Epstein JI. Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology* 2002; 60: 315–19.
- <sup>36</sup> Eble JN, Sauter G, Epstein JI. Tumors of the urinary system. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2004: 89–123.
- <sup>37</sup> Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histologic typing of urinary bladder tumors. In: World Health Organization international histologic classification of tumours. 14th edn. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, Berlin, 1999: 1–29.
- <sup>38</sup> Tuna B, Yorukoglu K, Duzcan E, et al. Histologic grading of urothelial papillary neoplasms: impact of combined grading (two-numbered grading system) on reproducibility. *Virchows Arch* 2011; **458**: 659–64.
- <sup>39</sup> Chen Z, Ding W, Xu K. The 1973 WHO Classification is more suitable than the 2004 WHO Classification for predicting prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One* 2012; **7**: e47199.
- <sup>40</sup> Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Urinary bladder. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th edn. New York, NY: Springer, 2010: 497–505.
- <sup>41</sup> Reuter VE. The pathology of bladder cancer. *Urology* 2006; 67 (suppl 1): 11–17.
- <sup>42</sup> Paner GP, Brown JG, Lapetino S, Nese N, Gupta R, Shen SS et al. Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria

---

in transurethral resection of urinary bladder tumor (TURBT) specimens. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 792–99.

<sup>43</sup> EAU Guideline.2018 <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS-2018.CRL-Df> [consultado 20 febrero 2020]

<sup>44</sup> Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009; 22 (suppl 2): S96–118.

<sup>45</sup> Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP et al. Plasmacytoid urotelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol* 2013; 189: 1656–61.

<sup>46</sup> Lynch SP, Shen Y, Kamat A, Grossman HB, Shah JB, Millikan RE, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 2013; 64: 307–13.

<sup>47</sup> Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ* 2007; 19;334(7602):1040.

<sup>48</sup> Carel RS, Silverberg DS, Kaminsky R, Aviram A. Routine urinalysis (dipstick) findings in mass screening of healthy adults. *Clin Chem* 1987; 33: 2106–08.

<sup>49</sup> Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche CRL-C. Screening with urinary dipsticks for reducing morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010007.

<sup>50</sup> Helenius M, Brekkan E, Dahlman P, Lonnemark M, Magnusson A. Bladder cancer detection in patients with gross haematuria: Computed tomography

---

urography with enhancement-triggered scan versus flexible cystoscopy. *Scand J Urol* 2015; 49: 377–81.

<sup>51</sup> Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003; 61: 109–18.

<sup>52</sup> Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Karakiewicz PI, Lotan Y, Shariat SF. Urine markers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Oncol* 2014; 32: 222–29.

<sup>53</sup> Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 45–57.

<sup>54</sup> Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15 215 patients. *J Clin Oncol* 2015; 33: 643–50.

<sup>55</sup> Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol* 2011;66:1140–5.

<sup>56</sup> von Rundstedt FC, Lerner SP, Godoy G, Amiel G, Wheeler TM, Truong LD et al. Usefulness of transurethral biopsy for staging the prostatic urethra before radical cystectomy. *J Urol* 2015; 193: 58–63.

<sup>57</sup> Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Krause TM et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57: 205–11.

- 
- <sup>58</sup> Tilki D, Brausi M, Colombo R, Evans CP, Fradet Y, Fritsche HM et al. Lymphadenectomy for bladder cancer at the time of radical cystectomy. *Eur Urol*. 2013 Aug; 64(2):266-76.
- <sup>59</sup> Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, Stewart F et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:1065–77.
- <sup>60</sup> Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 2014;113(5b):E39-48.
- <sup>61</sup> Witjes AJ, Lebet T, Comperat E M, Cowan, NC, de Santis M, Bruins H.M et al. UCRL-Dated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):462-475.
- <sup>62</sup> Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, Gust K, Hautmann RE. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit?. *J Urol* 2009 Apr;181(4):1587-93; discussion 1593.
- <sup>63</sup> Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: uCRL-Date of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005b; 48: 202–05.
- <sup>64</sup> Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M et al, Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an

intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 76–86.

<sup>65</sup> Slunner, D. G.: Technique of radical cystectomy. *Urol. Clin. N. Amer.* 1981; Jun 8 (2) : 353-66.

<sup>66</sup> Sánchez de Badajoz E, Gallego Perales JL, Reche Rosado A, Gutiérrez de la Cruz JM, Jiménez Garrido A. Radical cystectomy and laparoscopic ileal Conduit. *Arch Esp Urol.* 1993 Sep;46(7):621-4.

<sup>67</sup> Gill IS, Fergany A, Klein EA, Kaouk JH, Sung GT, Meraney AM, et al. Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: the initial two cases. *Urology.* 2000 Jul;56(1):26-9; discussion 29-30.

<sup>68</sup> Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, El-Tabey NA et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003 Aug 92(3):232-6.

<sup>69</sup> Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am.* 1950;30:1511-1521.

<sup>70</sup> Studer UE, Varol C, Danuser H. Surgical Atlas Orthotopic ileal neobladder. *BJU Int* 2004; 93:183-193.

<sup>71</sup> Ost MC, Patel KP, Rastinehad AR, Chu PY, Anderson AE, Smith AD et al. Pneumoperitoneum with carbon dioxide inhibits macrophage tumor necrosis factor-alpha secretion: source of transitional-cell carcinoma port-site metastasis, with prophylactic irrigation strategies to decrease laparoscopic oncologic risks. *J Endourol* 2008;22:105-12.

- <sup>72</sup> Kazemier G, Bonjer HJ, Berends FJ, Lange JF. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995;83:1141-2.
- <sup>73</sup> Sathianathan NJ, Konety BR. Re: Critical analysis of early recurrence after laparoscopic radical cystectomy in a large cohort by the ESUT. *J Urol*. 2016; 195:1710-7.
- <sup>74</sup> Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, O'Malley P, Inoyatov IM, Taguchi K et al. Factors impacting the occurrence of local, distant and atypical recurrences after robot-assisted radical cystectomy: a detailed analysis of 310 patients. *J Urol*. 2016 Nov;196(5):1390-1396.
- <sup>75</sup> Sathianathan NJ, Konety BR. Re: Critical analysis of early recurrence after laparoscopic radical cystectomy in a large cohort by the ESUT. *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):855-856.
- <sup>76</sup> Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol* 2004;171:1823–1828.
- <sup>77</sup> Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, Lebreton T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology. 2017. [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org). [consultado 20 febrero 2020]
- <sup>78</sup> Konety B, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology* 2006; 68:58-64.
- <sup>79</sup> Llorente C, López B, Hernández V, Gujarro A, Pérez-Fernández E. Variability in complications and operative mortality after radical cystectomy in Spain. *Actas Urol Esp*. 2017;41:32-8.

- 
- <sup>80</sup> Adamina M, Kehlet H, Tomlinson GA, Senagore AJ, Delaney CP. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery*. 2011;149:830–840.
- <sup>81</sup> Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb 1;19(3):666-75.
- <sup>82</sup> Hautmann RE. The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy. *Curr Opin Urol*. 2009; 19:522-6.
- <sup>83</sup> Tang K, Li H, Xia D, Hu Z, Zhuang Q, Liu J, Xu K, Zhang C, Jiang C et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PloS One*. 2014;9:e95667.
- <sup>84</sup> Aboumarzouk OM, Drewa T, Olejniczak P, Chlosta PL. Laparoscopic radical cystectomy: A 5-year review of a single institute's operative data and complications and a systematic review of the literature. *Int Braz J Urol*. 2012;38:330-40.
- <sup>85</sup> Palazzetti A, Sanchez-Salas R, Capogrosso P, Barret E, Cathala N, Mombet A et al. Systematic review of perioperative outcomes and complications after open, laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy. *Actas Urol Esp* 2017;41(7):416-425.
- <sup>86</sup> Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA; et al. A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of Open, Robotic, and Laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2016;69:613-21.



- <sup>87</sup> Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: A randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015;67:1042-50.
- <sup>88</sup> Esquinas C, Alonso JM, Mateo E, Dotor A, Martin AM, Dorado JF. et al. Estudio prospectivo comparativo entre cistectomía radical laparoscópica y abierta: resultados operatorios y oncológicos. *Actas Urol Esp* 2018 Mar;42(2):94-102.
- <sup>89</sup> Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Roupret M, Truss M et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: An ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol* 2012;61:341-9.
- <sup>90</sup> Rodriguez-Faba O, Parada Moreno R, Malca L, Palomino Martinez A, Nervo N, Breda A et al. Manejo postoperatorio de cistectomía radical. Revisión de la evidencia sobre prevención y el tratamiento de las complicaciones urológicas. *Actas Esp Urol* 2018 Apr;42(3):143-151.
- <sup>91</sup> Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu X, O'Malley P, Inoyatov IM, Ayangbesan A, et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*. 2015. 68:399-405.
- <sup>92</sup> Yuh B, Torrey RR, Ruel NH, Wittig K, Tobis S, Linehan J. et al. Intermediate-term oncologic outcomes of robot-assisted radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Endourol* 2014 Aug;28(8):939-45.
- <sup>93</sup> Albisinni S, Rassweiler J, Abbou CC, Cathelineau X, Chlosta P, Fossion L et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European

Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. BJU Int 2015;115:937–45.

<sup>94</sup> Huang J, Lin T, Liu H, Xu K, Zhang C, Jiang C et al. Laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder for bladder cancer: oncologic results of 171 cases with a median 3-year follow-up. Eur Urol 2010;58:442–9.

<sup>95</sup> Ghoneim MA, Abdel-Latif M, El-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol 2008;180:121–7.

<sup>96</sup> Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004;22:2781–9.

<sup>97</sup> Khan MS, Omar K, Ahmed K, Gan C, Van Hemelrijck M, Nair R et al . Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL).Eur Urol. 2020 Jan;77(1):110-118.

<sup>98</sup> Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M et al. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. J Urol. 2007 Dec;178(6):2308-12.

<sup>99</sup> Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymphnodes retrieved on outcome of patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2002;167:1295–8.

<sup>100</sup> Hussein AA , Saar M ,. May PR , Wijburg CJ, Richstone L, Wagner A, et al Early Oncologic Failure after Robot-assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium J Urol 2017 Jun;197(6):1427-1436.

- <sup>101</sup> Lee, D., Yoo S, You D, Hong B, Cho YM, Hong JH et al. Lymph node density vs. the American Joint Committee on Cancer TNM nodal staging system in node-positive bladder cancer in patients undergoing extended or super-extended pelvic lymphadenectomy. *Urol Oncol* 2017;35: 151.e1.
- <sup>102</sup> Mari, A., Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Gust KM et al. A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol* 2018. Jun;36(6):293-305.
- <sup>103</sup> Kimura S, Mari A, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Stangl-Kremser J, et al. Prognostic value of concomitant carcinoma in situ in the radical cystectomy specimen: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2019 Jan;201(1):46-53.
- <sup>104</sup> Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW, Vernez SL, Faltas B, Lotan Y et al. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. *Urol Oncol*, 2016. Dec;34(12):531.e1-531.e6.
- <sup>105</sup> Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Thüroff J, Soloway MS et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):3-16.
- <sup>106</sup> Huguet, J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp*. 2013 Jun;37(6):376-82.
- <sup>107</sup> Donat, S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol*. 2006 Nov;24(5):557-64.

- 
- <sup>108</sup> Soukup, V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Oliver W et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012 Aug;62(2):290-302.
- <sup>109</sup> Cagiannos I, Morash C. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009 Dec;3(6 Suppl 4):S237-42.
- <sup>110</sup> Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2088-94.
- <sup>111</sup> Hernández C, Herranz-Amo F, Moralejo-Garate M, Subira-Rios D, Caño-Velasco J, Barbas-Bernardo G. Cáncer vesical infiltrante: factores pronósticos, seguimiento y tratamiento de las recidivas. *Actas Urol Esp*. 2017;41(6):352-358.
- <sup>112</sup> Sathianathan NJ, Kalapara A, Frydenberg M, Lawrentschuk N, Weight CJ, Parekh D. Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2019 Apr;201(4):715-720.
- <sup>113</sup> Novara G, Ficarra V, Zattoni F. Is robot-assisted radical cystectomy the right way to reduce complications in patients undergoing radical cystectomy? *Eur Urol*. 2011 Feb;59(2):219-21.
- <sup>114</sup> Núñez-Mora C, García Mediero JM, Cabrera-Castillo PM, García-Tello A, González J, Angulo JC. Feasibility of lymphadenectomy in laparoscopic radical cystectomy. *Urology*. 2010 Sep;76(3):759-63.
- <sup>115</sup> Collins JW, Wiklund PN, Desai MM, Goh AC, Gill IS. Total intracorporeal robotic cystectomy: are we there yet?. *Curr Opin Urol*. 2013 Mar;23(2):135-40.

- <sup>116</sup> Albisinni S, Fossion L, Oderda M, Aboumazouk OM, Aoun F, Tokas T, et al. Critical analysis of early recurrence after laparoscopic radical cystectomy in a large cohort by the ESUT. J Urol. 2016. 195:1710-7.
- <sup>117</sup> Aboumarzouk OM, Hughes O, Narahari K, et al. Safety and feasibility of Laparoscopic Radical Cystectomy for the treatment of bladder cancer. J Endourol 2013; 9:1083-95.
- <sup>118</sup> Lin T, Fan X, Zhang C, Xu K, Liy H, Zhang J, et al. A prospective randomised controlled trial of laparoscopic vs open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and oncologic outcomes with 5-year follow-up. BJC 2014; 110:842-9.
- <sup>119</sup> Herranz Amo F, Díez Cordero JM<sup>a</sup>. Hernández Fernández C, Moncada Iribarren I, Jara Rascón J, Basquero González B. Preparación mecánica del intestino con una solución de manitol al 10 por 100 en la cirugía radical del cáncer de vejiga. Arch Esp Urol. 1990. 43:851-4.
- <sup>120</sup> Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CHC, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr. 2005;24:466-77.
- <sup>121</sup> Monzó JI, Herranz Amo F, Cabello Benavente R, Hernández Fernández C. Utilidad de la linfadenectomía en el cáncer de vejiga. Revisión de la literatura. Actas Urol Esp 2007;31:1-6.
- <sup>122</sup> Skinner DG, Lieskovsky D. Technique of radical cystectomy. EN: Skinner DG and Lieskovsky D. Diagnosis and management of genitourinary cancer. W.B. Saunders Company. 1988.

<sup>123</sup> Monzó Gardiner JI: Factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados con cistectomía radical. Tesis Doctoral. UCM. 2008.

<sup>124</sup> Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Seventh edition. 2009. Wiley-Blackwell. 2010. p. 255-57.

<sup>125</sup> Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR: A new method of calssifying pronostic comorbidity in longuitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:273-8.

<sup>126</sup> Nuttal M, van der Mulen J, Emberton M. Charlson cores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. J Clin Epidemiol. 2006;59:265-73.

<sup>127</sup> Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and result of a survey. Ann Surg. 2004;240:205-13.

<sup>128</sup> Adamina M, Kehlet H, Tomlinson, G.A, Senagore AJ, Delaney CP. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. Surgery. 2011;149:830–840.

<sup>129</sup> Subirá-Ríos D, Herranz-Amo F, Moralejo-Gárate M, Caño-Velasco J , Renedo-Villar T, Barbas-Bernardos G, et al. Complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con cáncer de vejiga tratados con cistectomía:Diferencias entre el abordaje abierto y laparoscópico. Actas Urol Esp. 2019;43(6):305-313.

<sup>130</sup> Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Cracco CX, Terrone C, et al. Open versus laparoscopy-assited radical cystectomy: results of a prospective study. J Endourol. 2007; 21:325-9.

- <sup>131</sup> Guillotreau J, Gamé X, Mouzin M, Doumerc N, Mallet R, Sallusto F et al. Radical cystectomy for bladder cancer: Morbidity of laparoscopic versus open surgery. *J Urol*. 2009;181:554-9
- <sup>132</sup> Tobias-Machado M, Frade Said D, Ibrahim Mitre A, Pompeo A, Lima Pompeo AC. Comparison between open and laparoscopic radical cystectomy in a latin American reference center: perioperative and oncological results. *Int Braz J Urol*. 2015; 41:635-41.
- <sup>133</sup> Zeng S, Zhang Z, Yu X, Song R, Wei R, Zhao J et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy for elderly patients over 75-year-old: A single center comparative analysis. *PLoS One*. 2014;9:e98950.
- <sup>134</sup> Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. *J Urol* 2010;183:2165–70.
- <sup>135</sup> Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RSI et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2525-2536.
- <sup>136</sup> Kim TH, Sung HH, Jeon HG, Seo SI, Jean SS, Lee HM et al. Oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer: Comparison between open laparoscopic and robot-assisted approaches. *J Endourol*. 2016;30:783-91.
- <sup>137</sup> Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH, Sjoberg DD, Lee J, Donat SM et al. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. *Eur Urol*. 2018 Oct;74(4):465-471.

- <sup>138</sup> Subirá-Ríos D, Herranz-Amo F, Moralejo-Gárate M, Caño-Velasco J, Renedo-Villar T, Barbas-Bernardos G et al. Influence of the Laparoscopic Approach on Cancer-Specific Mortality of Patients With Stage pT3-4 Bladder Cancer Treated With Cystectomy. *Actas Urol Esp*. 2019;43(2):71-76.
- <sup>139</sup> Subirá-Ríos D, Herranz-Amo F, Renedo-Villar T, M. Moralejo-Gárate M, del Pozo-Jiménez G, Bueno-Chomón G et al Influencia del acceso laparoscópico en la mortalidad cáncer-específica de los pacientes con cancer de vejiga en un estadio pTa-2pN0R0 tratados con cistectomía radical. *Actas Urol Esp*. 2019;43(5):241-247.
- <sup>140</sup> Raza SJ, Al-Daghmin A, Zhuo S, Mehboob Z, Wang K, Wilding G et al. Oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy with minimum 5-year follow-up: the Roswell Park cancer institute experience. *Eur Urol* 2014;66:920–8.
- <sup>141</sup> Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Taplin ME, Van den Abbeele AD. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:117–22.
- <sup>142</sup> Mari A, Campi R, Tellini R, Gandaglia G, Albisinni S, Abufaraj M et al. Patterns and predictors of recurrence after open radical cystectomy for bladder cancer: a comprehensive review of the literature *World J Urol* 2018 36( 2)157–170.
- <sup>143</sup> May M, Herrmann E, Bolenz C, Brookman-May S, Tiemann A, Moritz R et al Association between the number of dissected lymph nodes during pelvic lymphadenectomy and cancer-specific survival in patients with lymph node-negative urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Ann Surg Oncol* 2011.18:2018–2025.



- 
- <sup>144</sup> Tarin TV, Power NE, Ehdaie B, Sfakianos JP, Silberstein JL, Savage CJ et al. Lymph node positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. *Eur Urol* 2012;61:1025–1030.
- <sup>145</sup> Collins JW, Hosseini A, Adding C, Nyberg T, Koupparis A, Rowe E et al. Early recurrence patterns following totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: results from the EAU Robotic Urology Section (ERUS) scientific working group. *Eur Urol* 2017;71:723–6.
- <sup>146</sup> Hu JC, Chughtai B, O'Malley P, Halpern JA, Mao J, Scherr DS et al. Perioperative Outcomes, Health Care Costs, and Survival After Robotic-assisted Versus Open Radical Cystectomy: A National Comparative Effectiveness Study. *Eur. Urol.* 2016; 70: 195–202.
- <sup>147</sup> Necchi A, Pond GR, Smaldone MC, Pal SK, Chan K, Wong YN et al. Robot-assisted Versus Open Radical Cystectomy in Patients Receiving Perioperative Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: The Oncologist's Perspective from a Multicentre Study. *Eur. Urol. Focus* 2018; 4: 937–945.
- <sup>148</sup> Moschini M, Zamboni S, Soria F, Mathieu R, Xylinas E, Tan WS et al. Open Versus Robotic Cystectomy: A Propensity Score Matched Analysis Comparing Survival Outcomes. *J. Clin. Med.* 2019 Aug 9;8(8):1192.
- <sup>149</sup> Hu X, Xiong SC, Dou WC, Shao YX, Yang WX, Liu JB et al. Minimally invasive vs open radical cystectomy in patients with bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Surgical Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.09.142>.

<sup>150</sup> Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol* 2010;57:196–201.

<sup>151</sup> Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer* 2006;107:2368–74.

<sup>152</sup> Guru KA, Sternberg K, Wilding GE, Tan W, Butt ZM, Mohler JL et al. The lymph node yield during robot-assisted radical cystectomy. *BJU Int* 2008;102:231–4.

<sup>153</sup> Liss MA, Kader AK. Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy: history, techniques and outcomes. *World J Urol.* 2013 Jun;31(3):489-97.

<sup>154</sup> Hellenthal NJ, Hussain A, Andrews PE, Carpentier P, Castle E, Dasgupta P et al. Lymphadenectomy at the time of robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *BJU Int* 2011;107:642–6.

<sup>155</sup> Hayn MH, Hellenthal NJ, Seixas-Mikelus SA, Mansour AM, Stegemann A, Hussain A et al. Is patient outcome compromised during the initial experience with robot-assisted radical cystectomy? Results of 164 consecutive cases. *BJU Int* 2011;108:882–7.

<sup>156</sup> Richards KA, Kader K, Pettus JA, Smith JJ, Hemal AK. Does initial learning curve compromise outcomes for robot-assisted radical cystectomy? A critical evaluation of the first 60 cases while establishing a robotics program. *J Endourol* 2011;25:1553–8.

<sup>157</sup> Llorente C, Guijarro A, Hernández V, Fernández-Conejo G, Pérez-Fernández E, Pocock S. Effect of hospital volumen on 90-day mortality after

radical cystectomy for bladder cancer in Spain. World J Urol.2020 May;38(5):1221-1228.

<sup>158</sup> Wilson T.G., Guru K, Rosen R.C., Wiklund P., Annerstedt M., Bochner B et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol, 2015 Mar; 67 (3): 363-75.